

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique



كلية العلوم والهندسة
رئيس قسم الكيمياء الصناعية
إمضاء الدكتورة رشيد مرداس

Mémoire de Magister

Présenté à l'Université de Guelma
Faculté des Sciences et de l'Ingénierie

Département de : Chimie Industrielle
Spécialité : Chimie Biomoléculaire

Présenté par : SERIDI Soumia

**Etude Structurale et Détermination de Quelques
Propriétés Physico-chimiques des 2-
Chloroethylnitrososulfamides (CENS) par la MM, PM3,
AM1 et Ab-Initio**

Sous la Direction du : Docteur D. E. KHATMI

Juin 2004

Soutenu ledevant la commission d'Examen

&JURY&

D. Messadi	Professeur	Université de Annaba,	Président
M.Abdaoui	Professeur	Université de Guelma	Examineur
R.Merdc3	Professeur	Université de Guelma,	Examineur
M.Layacha	M.C	Université de Annaba,	Examineur
L.Nouar	Dr	Université de Guelma,	Examineur
D.Khatmi	M.C	Université de Guelma	Directeur

Dédicace

*A la mémoire de mon papa,
A ma chère mère,
To my unearthly pearl
A Ahmed et Sefsef,
A mes frères et mes sœurs,*

A tous ceux qui j'aiment et m'aiment.

S.Soumia

Remerciement

Ce travail présenté dans ce mémoire, a été entièrement réalisé au laboratoire de chimie appliquée de l'université de 8 mai 1945-Guelma, sous la direction de Monsieur le Docteur Khatmi Djamel-Eddine.

Avant que j'adresse aucun remerciement à n'importe qui, je tiens à exprimer ma reconnaissance et mes remerciements envers celui que sans lui, je n'aurais pas pu arriver jusque là, que sans lui rien n'aurait pu être réalisé et que sans lui rien n'aurait été possible, Je veux remercier mon dieu Al Rahman.

Je remercie très sincèrement le docteur D.E Khatmi pour m'avoir fait l'honneur d'être le rapporteur scientifique de ce travail. Je le remercie pour m'avoir fait confiance, pour m'avoir faire partager et transmis ces connaissances et son expérience ainsi que pour son aide, ses conseils permanents. Qu'il soit surtout remercie pour ce parcours de deux ans qui m'a mené jusqu'à ce mémoire. Je le remercie aussi parce qu'a toujours su trouver les mots et les idées pour me motiver à poursuivre ma recherche. Qu'il trouve ici le témoignage de mon respect et ma plus profonde gratitude.

Je tiens à remercier bien vivement Monsieur le professeur D. Messaadi pour l'honneur qu'il me fait en présidant la commission d'examen et aussi pour avoir accepté de juger mon travail. Qu'il trouve ici le témoignage de ma plus profonde gratitude.

Je remercie très sincèrement Monsieur le professeur M. Abdaoui qui a voulu me faire l'honneur de constituer mon jury d'examen. Qu'il trouve ici l'expression de ma profonde gratitude.

Monsieur le Docteur M. Layacha a bien voulu se déplacer pour m'honorer de son participation dans la commission scientifique. Je le prie de croire à ma respectueuse reconnaissance.

Que Madame L. Nouar, Monsieur le professeur R. Merdes trouvent ici l'expression de ma plus vive considération et de ma sincère gratitude pour avoir accepté de juger ce travail.

Monsieur M. Teguiiche mérite une mention particulière pour l'aide effective qu'il m'a apporté et également un merci pour Djamel Djail, qui m'a donné le logiciel Hyperchem.

Que Messieurs R. Ksouri et A. Seridi soient également remercier pour leur aide.

Je voudrais adresser un remerciement tout spécial à Yassine, qui m'a donné la force pour continuer. Qu'il soit également remercier pour son aide et son soutien.

Un merci tout tendre pour ma famille, pour m'avoir supporter ces deux années (surtout les trois derniers mois).

Je remercie également M^{lle} Nadji Aida pour son soutien, son aide et surtout pour son amitié. Et surtout un immense merci à Sonia, Latifa, A. Bakj, Aniss et A. Madjid pour tous vos aides.

Mes remerciements vont en fin à tous mes camarades du laboratoire "LCA" et à mes amies pour leurs amitiés, leurs aides précieuses et les moments agréables que nous avons passés ensemble.

COMPUTATIONAL CHEMISTRY CHALLENGE

*"Nobody believes in calculation except the guy who did it.
Every body believes in experiments except the guy who did it.
Do both and nobody believes in anything"*

المخلص

في الوقت الحاضر، الكيميائيون و البيولوجيون مهتمون أكثر فأكثر بالأعلام الآلي. البرامج الجديدة التي تسمح بالاستكشاف المفصل للبنية الجزيئية تتجه نحو هذا الإتجاه.

مجموعة البرامج أيبركيم هي الأنظمة المثالية لتبيين وتوضيح المركبات العضوية، الأعضوية، العضوية المعدنية و البيبتيدات.

قبل كل شيء، الأيبركيم هو أداة حسابية يدمج في نفس منتج الطرق الميكانيكية الجزيئية، الميكانيكية الكمية و الديناميكية الجزيئية.

هذا العمل ينقسم الى ثلاثة اقسام:

في القسم الاول والذي بدوره ينقسم الى جزئين، قمنا بعرض جميع الطرق الخاصة بالتمثيل الجزيئي المستعملة في عملنا : الميكانيك والديناميك الجزيئي و الطرق الكمية النصف امبيرية و آبي انيسيو.

في مخبرنا نملك الكثير من المعطيات التجريبية الخاصة بالمركب 2- كلوروايثيل نيتروزوسيلفاميد، مركباته تم تركيبها من طرفه محداوي وفريق عمله لذلك قمنا بتطبيق مختلف الطرق المذكورة سابقا لتعيين مختلفه الخصائص البنوية و الفيزيوكيميائية لهذه المركبات.

في القسم الثاني قدمنا نظرة عامة حول هذه الجزيئة الجديدة و خصائصها.

النتائج تم عرضها في القسم الثالث مع الشرح المفصل لطريقة العمل المستعملة في كل مرة.

و هكذا القيم الدنيا العامة تم تحديدها باستعمال MM+ مع تطبيق شروط مونتغي كارلو ميتروبوليس.

الخصائص: العزم القطبي، الطاقة الرابطة - بايندينغ- و الطاقة الحرة تم تعيينهم بواسطة الطرق النصف

الامبيرية AM1 و PM3.

دراسة دوران البنية وحالة التحول تمت دراستهم بواسطة AM1, PM3, و Ab-Initio .

وفي الأخير قمنا بدراسة مبنية على الطريقة الميكانيكية الجزيئية التي تم تطبيقها على النظام: المحلول-

محال (CENS) من اجل تقريبه تصرف هذه الأخيرة في المحلول.

كلمات المفتاح: التمثيل الجزيئي MM+, AM1, PM3, Ab-Initio, 2- كلوروايثيل.

نيتروزوسيلفاميد، الاستقرار النسبي، القيم الدنيا العامة، الخصائص الفيزيوكيميائية، تأثير المحلول.

الخصائص الفيزيوكيميائية، تأثير المحلول.

RESUME

A l'heure actuelle, les chimistes et les biologistes se ploient de plus en plus l'outil informatique. Les nouveaux logiciels qui permettent l'exploration détaillée des structures moléculaires vont dans ce sens.

Le logiciel Hyperchem est le système idéal pour la construction et la visualisation des molécules organiques, inorganiques, organométalliques et des peptides.

L'Hyperchem avant tout un outil de calcul, il s'intègre dans le même produit des méthodes de mécanique moléculaire, mécanique quantique et dynamique moléculaire.

Ce travail se devise en trois parties:

Dans la première qui se devise en deux chapitre, ont décrit toutes les méthodes de la modélisation moléculaire utilisées dans notre travail: La mécanique et la dynamique moléculaire, et les méthodes quantiques; Semiempiriques et Ab-Initio.

Comme dans notre laboratoire nous possédons beaucoup de donnée expérimentale sur les 2-Chloroethylnitrososulfamides (CENS), produits synthétisés par Abdaoui et al, nous avons appliqué les différentes méthodes décrites précédemment pour déterminer les différentes propriétés structurales et physicochimiques de ces composés (CENS).

Dans la deuxième partie, nous avons donné un aperçu général sur cette nouvelle molécule et ses propriétés.

Les résultats sont présentés dans la troisième partie avec à chaque fois un développement détaillé sur la procédure utilisée.

Ainsi les minimax globaux ont été déterminés par MM+ en utilisant les conditions de Monte Carlo-Metropolis.

Les propriétés; Moment dipolaire, binding energy et l'enthalpie libre sont déterminées par les méthodes semiempirique PM3 et AM1.

L'étude des rotaconformères, anti, syn et l'état de transition ont été étudiés par AM1, PM3 et Ab- Initio.

Enfin une étude basée sur la méthode de la mécanique moléculaire, a été effectuée sur le système: Solvant-CENSs pour approcher le comportement de ces derniers en solution.

Mots clés: Modélisation moléculaire, MM+, PM3, AM1, Ab-Initio, stabilité relative, 2-Chloroethylnitrososulfamides (CENS), minimum global, propriétés physico-chimiques, effet du solvant.

ABSTRACT

Actually, the chemists and the biologists are interested more and more for the informatics tool's. The new software which allow the details exploration of molecular structure take in this way.

Hyperchem is the ideal system for construction and visualization of the organics molecules, inorganics, organometalics and peptides.

Before all, Hyperchem is a calculator tool. It integrates in the same product of molecular mechanic methods, molecular quantic and molecular dynamic.

This work is divided in three parts.

In the first part, which divides in two chapters, we describe all the methods of molecular modelling which used in our work: Molecular dynamic and mechanics and the quantic methods semi-empirical and Ab-Initio.

As in our laboratory, we have a lot of experimental data of 2-Chloroethylnitrososulfamid; products synthesises by Abdaoui and al, we have applied a different methods which are described previously to determine the different structural and physico-chemical properties of this compounds.

In the second part, we have given a general insight for this new molecule and it's properties.

The results are presented in the third part in each time a details developpement about the procedure used.

So, the global minimums have been determined by MM+, we use the Monte Carlo Metropolis's conditions.

The properties: Dipole moment, binding energy and the free enthalpy are determined by semi-empirical methods; AM1 and PM3.

Rotaconformers study, anti, syn and transition state have been studied by PM3, AM1 and Ab-Initio.

In the last, a study based of molecular mechanics has been applied for the system: Solvent-solute (CENS) to approach the comporment of these last compounds in solution.

Key words: Molecular modelling, MM+ PM3, AM1, Ab-initio, 2-Chloroethylnitrososulfamid (CENS), relative stability, global minimum, physico-chemical properties, solvent effect.

Sommaire

Introduction générale	01
PREMIERE PARTIE	
<u>La Modélisation Moléculaire</u>	
Introduction	03
Chapitre I : La mécanique et la dynamique moléculaire	05
I.1.la mécanique moléculaire.....	05
I.1.1 Type de champ de force	05
I.1.1.1.Energies d'interaction entre atomes liés.....	07
I.1.1.1.a.Energie de liaison.....	07
I.1.1.1.b.Energie de torsion.....	09
I.1.1.1.c.Energie de flexion.....	11
I.1.1.1.d.Energie de déformation.....	13
I.1.1.2. Interaction entre atomes non liés.....	15
I.1.1.2.a. Interaction de W.D.V.....	15
I.1.1.2.b. Interactions électrostatiques.....	15
I.1.2. Minimisation d'énergie.....	17
I.1.2.1. Principe de base des algorithmes.....	18
I.1.2.2.Méthode Steepest-Descent.....	19
I.1.2.3.Méthode du Gradient Conjugué.....	19
I.1.2.4. Méthode de Newton Raphson.....	20
I.1.2.5. Méthode du Recuit-Simulé.....	20
I.2. La dynamique moléculaire.....	21
I.2.1.Principe.....	21
I.2.2.Les méthodes de la DM.....	23
I.2.2.1.Principe de la méthode.....	23
Conclusion	24

Chapitre II: Ab-Initio et Semi-empirique	25
II.1. Les méthodes Ab-Initio.....	26
II.1.1. Principe.....	26
II.1.2. Méthode HARTREE FOCK (HF).....	27
II.1.3. Méthode Hartree Fock Périodique (HFP).....	31
II.1.4. Méthode de la fonctionnelle de la densité (DFT).....	32
II.1.5. Méthode des Pseudo potentiels de cœur.....	35
II.2. Les méthodes Semi-empiriques (S.E).....	35
II.2.1. Le type de deux électrons (ou EHT).....	36
II.2.1.1. Principe.....	36
II.2.2. Le type de deux électrons.....	37
II.2.2.1. MINDO/3.....	37
II.2.2.2. MNDO.....	37
II.2.2.3. AM1.....	37
II.2.2.4. PM3.....	38
Conclusion	38
Références bibliographiques	39

DEUXIEME PARTIE
Les 2-Chloroethylnitrososulfamides (CENS)

II.1. Les 2-Chloroethylnitrososulfamides.....	41
II.2. Activité biologique des CENS.....	42
Références bibliographiques	44

TROISIEME PARTIE

Résultats et Discussions

III.1. Objectifs.....	45
III.2. Construction et visualisation de la structure des CENS.....	46
III.3. Détermination de la stabilité des CENS.....	49
III.3.1. Utilisation de la MM.....	50
III.3.1.1. Procédure.....	50
III.3.1.2. Résultats de la mécanique moléculaire.....	51
III.3.1.3. Discussions des résultats de la MM.....	56
III.3.2. Utilisations des méthodes S.E.....	61
III.3.2.1. Résultats des méthodes semi-empiriques.....	62
III.3.2.2. Discussions des résultats des méthodes semi-empiriques.....	62
III.4. Etude stéréochimiques des CENS.....	63
III.4.1. Par les méthodes semi-empiriques.....	64
III.4.1.1. Résultats et discussions des résultats des méthodes semi- empiriques.....	64
III.4.2. Par les méthodes Ab-Initio.....	66
III.4.2.1. Discussions.....	67
III.5. Effet du solvant.....	69
III.5.1. Resultats et discussions.....	71
Références bibliographiques.....	77
Conclusion générale.....	79
Abréviation	

Liste des Figures

Figure/ Schéma	Le titre de la figure/Schéma	Page
Fig I-1	Interaction entre les atomes	06
Fig I-2	Liaison entre deux atomes	08
Fig I-3	Variation de l'énergie de liaison en fonction de r	09
Fig I-4	Rotation autour d'une liaison	10
Fig I-5	Variation de l'énergie en fonction de l'angle de torsion	11
Fig I-6	Angle de flexion entre atomes	12
Fig I-7	Présentation graphique de l'énergie de flexion	13
Fig I-8	Angle de flexion et la liaison entre deux atomes	14
Fig I-9	Interaction de V.D.W	15
Fig I-10	Présentation graphique des interactions de V.D.W	16
Fig II-1	Structure moléculaire du CENU et du CENS	41
Fig II-2	L'analogie structurofonctionnelle entre le CENS et le CENU	42
Fig III-1	Construction de la structure moléculaire par l'hyperchem	46
Fig III-2	Structure moléculaire des quatre CENSs	47
Fig III-3	Structures moléculaires en 3D des quatre CENSs	48
Fig III-4	L'énergie stérique du CENS1 en fonction de l'angle de flexion O-N-N	51
Fig III-5	L'énergie stérique du CENS2 en fonction de l'angle de flexion O-N-N	52
Fig III-6	L'énergie stérique du CENS3 en fonction de l'angle de flexion O-N-N	52
Fig III-7	L'énergie stérique du CENS4 en fonction de l'angle de flexion O-N-N	53
Fig III-8	L'énergie stérique du CENS1 en fonction de l'angle de torsion O-N-N-S	54
Fig III-9	L'énergie stérique du CENS2 en fonction de l'angle de torsion O-N-N-S	54
Fig III-10	L'énergie stérique du CENS3 en fonction de l'angle de torsion O-N-N-S	55
Fig III-11	L'énergie stérique du CENS4 en fonction de l'angle de torsion O-N-N-S	55
Fig III-12	Structure du minimal global des quatre CENSs	57
Fig III-13	La structure anti des CENSs	63
Fig III-14	Les structures: anti, syn et ET des CENSs	64
Fig III-15	Présentation du système CENS Solvant	71
Fig III-16	Structures superposées des quatre CENSs	75
Schéma 1	Structure moléculaire du CENS	01

Listes des Tableaux

Tableau	Titre du tableau	Page
Tableau 1	L'énergie stérique (Kcal/mol) du minimum global des quatre CENSs: CENS1, CENS2, CENS3, CENS4 obtenue par MM	56
Tableau 2	Les différentes contributions des deux conformations anti et syn des quatre CENSs.	59
Tableau 3	L'énergie de binding des CENS1, CENS2, CENS3, CENS4 et leurs enthalpies libres et les moments dipolaires obtenus par calcul semi-empirique (PM3, AM1)	62
Tableau 4	L'énergie relative (Kcal/mol) des différentes conformations anti, syn et ET des composés: CENS1, CENS2, CENS3, CENS4 obtenus par les calculs semi-empirique (PM3 et AM1)	65
Tableau 5	Les valeurs de l'énergie relatives (kcal/ mol) des structures: anti, syn et ET des quatre CENSs	67
Tableau 6	Les longueurs de liaisons (Å) et les angles de valence (°) des structures anti, syn et ET des quatre CENSs obtenus par la méthode RHF/STO-3G	68
Tableau 7	L'énergie stérique (kcal/mol) des quatre CENSs dans différents solvants	72
Tableau 8	les variations des différentes contributions énergétiques des quatre CENS entre les dans le vide et dans le solvant	73

Introduction Générale

La chimie par ordinateur est devenue maintenant un outil presque obligatoire pour l'industrie et le milieu académique, ceci grâce aux méthodes théoriques de calcul. Ces derniers avec l'association de la présentation graphique de la molécule donnent : la modélisation moléculaire.

Elle permet de visualiser en 3D les molécules et leurs interactions, de les manipuler et de les analyser en appliquant les différentes techniques de calcul comme la mécanique quantique semi-empirique, mécanique quantique Ab-initio ou la MM.

Ces techniques reposent sur l'emploi des logiciels permettant de faire des calculs de l'énergie, des optimisations, des simulations des mouvements, de déterminer les propriétés physiques et même de trouver des molécules ressemblant à une molécule active. Parmi celles-ci on a les 2-Chloroethylnitrososulfamides (CENS).

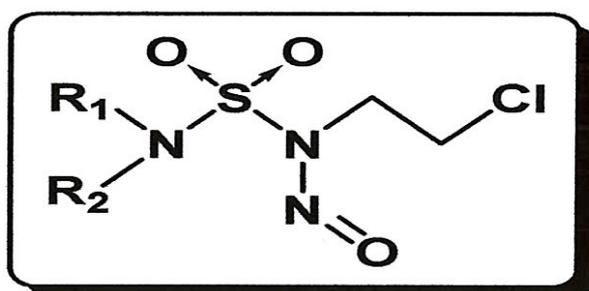


Schéma1: La structure moléculaire des CENSs

Ce sont des composés susceptibles de présenter un meilleur index thérapeutique constituant une grande nouvelle famille d'agent alkylant analogues à ceux utilisés en chimiothérapie anticancéreuse comme le CENU.

Leurs essais pharmacologiques sont très encourageants, c'est la raison pour laquelle on a choisi ce type de composé.

Pour déterminer la stabilité de ces composés, évaluer certaines propriétés physico-chimiques (Moment dipolaire, binding energy, enthalpie libre...etc) et étudier leur comportement dans des milieux biologiques, des études théoriques sont nécessaires. C'est dans ce contexte que se situe notre travail

* Une première partie dans la quelle nous développons le formalisme de la modélisation moléculaire et ces différentes méthodes dans deux chapitres:

Chapitre1: La mecanique et la Dynamique moleculaire.

Chapitre2: Semi-empirique et Ab-Initio.

* dans la deuxième partie, nous donnons un bref aperçu sur les CENSs et leurs modes d'action.

* la dernière partie du travail est consacré à l'application des trois méthodes de la modélisation moléculaire sur quelques CENSs pour optimiser leurs géometries, de déterminer leurs stabilités relatives dans le vide, d'évaluer quelques propriétés physiquo-chimiques et enfin d'étudier leurs comportements dans les différents solvants.

Première Partie

La Modélisation Moléculaire

Créer un model d'un médicament est un processus itérative, il commence quand le chimiste propose un composé qui présente un intérêt biologique et se termine quand l'activité et la synthèse chimique des nouveaux entités chimiques sont optimisées.

Dans le passé, seul les chimistes pouvaient construire des maquettes en plastiques pour étudier les conformations et les similitudes entre les molécules, mais ces models n'ont pas pu illustrer la réactivité, les problèmes stériques et la stabilité ... c'est pour ces raisons qu'ils ont pensés aux models informatisés. Ces derniers avec le développement de la technologie de l'ordinateur ont permis à la modélisation moléculaire de devenir un outil très intéressant pour la chimie [1].

La modélisation moléculaire est l'ensemble des ces models (models informatisés) utilisés surtout par les chimistes pour mieux comprendre la structure moléculaire tridimensionnelle (3D), déterminer la géométrie et prédire l'activité biologique d'une molécule et sa synthèse.

1. Modélisation Moléculaire:

Au cours de ces 15 dernières années, la modélisation moléculaire a connu un essor considérable, au point de devenir incontournable dans certaines industries chimiques ou pharmaceutiques et dans de nombreux domaines de recherche.

Elle s'agit d'un ensemble des techniques de visualisation des molécules, de calcul de leurs conformations et de simulation de leurs comportements [2]. Elle utilise souvent des moyens infographiques très sophistiqués qui facilitent la transformation d'un ensemble le plus grand possible d'observation expérimentale en un ensemble le plus petit possible de paramètre.

Les molécules sont visualisées sous différentes formes et manipulées en 3D. Les objets visualisés peuvent être issue d'une base de données structurale ou construits à partir des fragments élémentaires. Le comportement des molécules peut être simulé de façon statique ou dynamique.

Cette simulation contient: Simulation des mécanismes réactionnels, le comportement et flexibilité des molécules en solution, la prédiction des propriétés et des fonctionnalités à partir des structures analogues [3].

2. Principe:

Modéliser une molécule c'est de la représenter de façon la plus réelle possible, c'est à dire on la représente à partir de calcul de la position des atomes qui la constituent dans l'espace (angle dièdre, de torsion, longueur de liaison,...) et de calculer l'énergie de la structure ainsi engendrée et de prédire les propriétés physico-chimique [4] comme le volume molaire, polarisabilité, moment dipolaire,...etc. Elle est utilisée aussi pour comprendre la stéréosélectivité [5]. De prédire la structure 3D des molécules [6.7]. De calculer les surfaces moléculaires [8] et de déterminer les sites les plus réactifs de la molécules [7, 9].

3. L'outil de la modélisation moléculaire:

Les molécules peuvent adapter de nombreuses conformations, dont certaines correspondent à l'interaction avec un site actif ou à son comportement en solution.

La stabilité de ces conformations peuvent être évalué par le calcul de l'énergie potentielle qui leur est associé. Deux types de calcul sont mise en œuvre: Calcul par des méthodes empiriques et calcul par des méthodes quantiques.

Ces deux types sont couplés à des méthodes de recherche de conformations et des minimiseurs mathématiques permettant de calculer les minimums de la fonction d'énergie.



CHAPITRE I

La Mécanique Moléculaire et la Dynamique Moléculaire

Les méthodes empiriques présentent un bon rapport entre fiabilité, rapidité et coût. Elles peuvent déterminer rapidement la structure d'une molécule possédant jusqu'à une centaine d'atomes. Elles considèrent que le terme variable de l'énergie dépend de la construction de la molécule et de l'arrangement de ses atomes.

Ces méthodes peuvent être divisées en deux techniques:

1-La mécanique moléculaire (MM)

2-La dynamique moléculaire (DM).

I.1. La mécanique moléculaire (MM):

C'est un formalisme mathématique qui sert à déterminer la géométrie moléculaire, l'énergie et d'autres caractéristiques par ajustement des longueurs de liaisons, des angles de valence et des angles de torsions aux valeurs à l'équilibre qui sont liées à l'hybridation de l'atome et à son état d'équilibre [10].

Elle considère la molécule comme un ensemble d'atomes sur lesquels s'exercent des forces élastiques et harmoniques; on s'intéresse qu'aux noyaux [11]. Les électrons sont ignorés. Elle détermine la conformation des molécules, leurs propriétés thermodynamiques, leurs spectres vibrationnels et leurs énergies associées à une conformation donnée.

Cette énergie est calculée à partir d'une série de fonction qui s'appelle: fonction de l'énergie potentielle, chaque terme est calculé indépendamment et il représente la variation de l'énergie avec une variable du système.

L'ensemble de ces fonctions potentielles associées à une série de paramètres obtenus numériquement définit le champ de force qui est l'outil de base de la mécanique moléculaire.

I.1.1. Type de champ de force:

Le champ de force est une énergie potentielle multidimensionnelle qui définit les contributions liantes et non liantes à N corps [12] (Fig I-1).

La forme générale de l'équation du champ de force est :

$$E_{\text{pot}} = E_l + E_d + E_\tau + E_f + E_{\text{V.D.W}} + E_e$$

Tels que:

E_{pot} : l'énergie potentielle et elle est divisée en deux groupes:

1-Les interactions entre atomes liés qui correspondent aux:

E_l : l'énergie de liaison

E_d : l'énergie de déformation

E_τ : l'énergie de torsion

E_f : l'énergie de flexion

2-Les interactions entre atomes non liés qui correspondent aux:

$E_{\text{V.D.W}}$: l'énergie de VANDER WALLS

E_e : l'énergie électrostatique

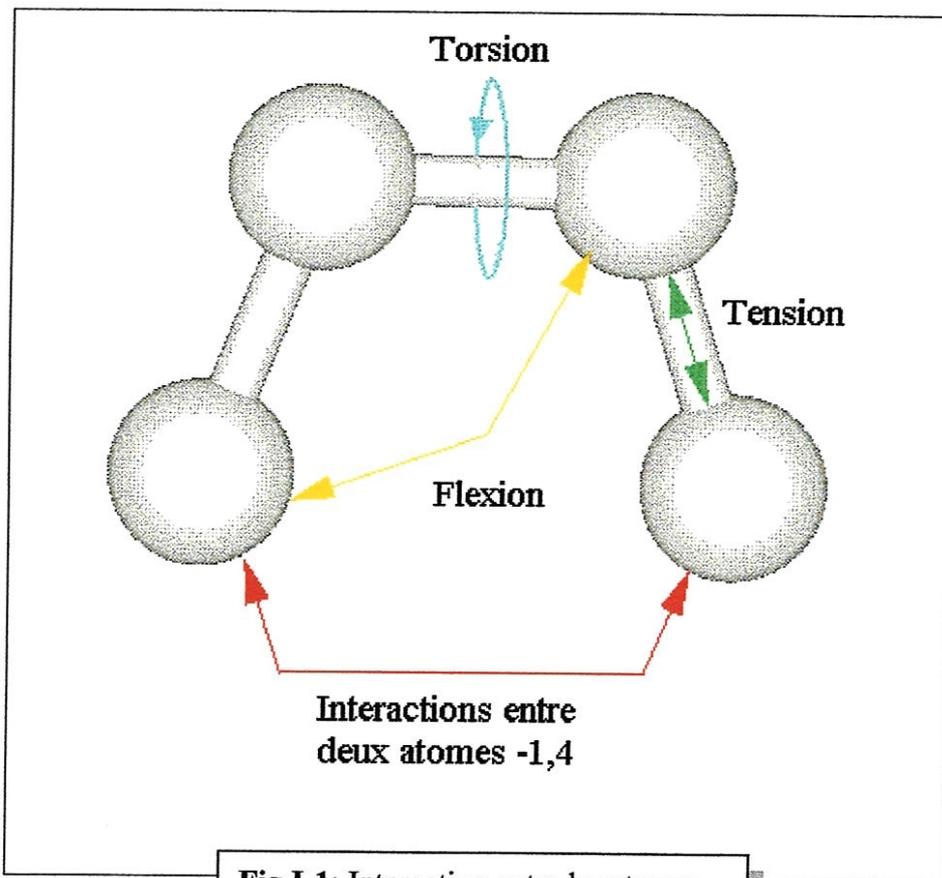


Fig I-1: Interaction entre les atomes

Leurs sommes (les interactions entre atomes liés et non liés) définit l'énergie totale de la molécule qui dépend des positions relatives de ses atomes. Elle n'a aucun sens physique et s'utilise pour comparer les différents conformères d'une même molécule.

Parmi les champs de forces les plus connus et utilisés citons :

AMBER, CHARMM, MM2 ou (MM+), DREIDING [13] et chacun de ces champs a ses propres paramètres.

Les calculs de la mécanique moléculaire effectués dans ce travail ont été réalisés grâce au champ de force **MM+** qui est un champ développé de **MM2**. Il est le favori parmi les chimistes et fonctionne extrêmement bien pour les petites molécules [13-14] et il contient les termes suivants [12]:

I.1.1.1. Energie d'interactions entre atomes liés:

I.1.1.1.a. Energie de liaison:

C'est l'énergie due aux variations de la longueur de la liaison après compression ou extension (Fig I-2), elle est donnée par l'équation:

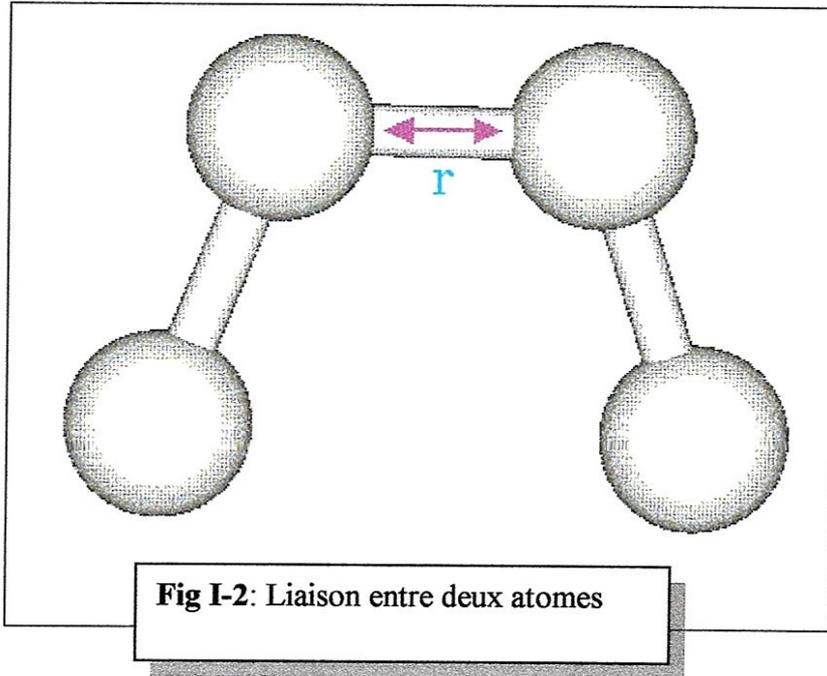
$$E_l = 1/2 \sum K_{ri} (r_i - r_i^0)^2$$

Tels que:

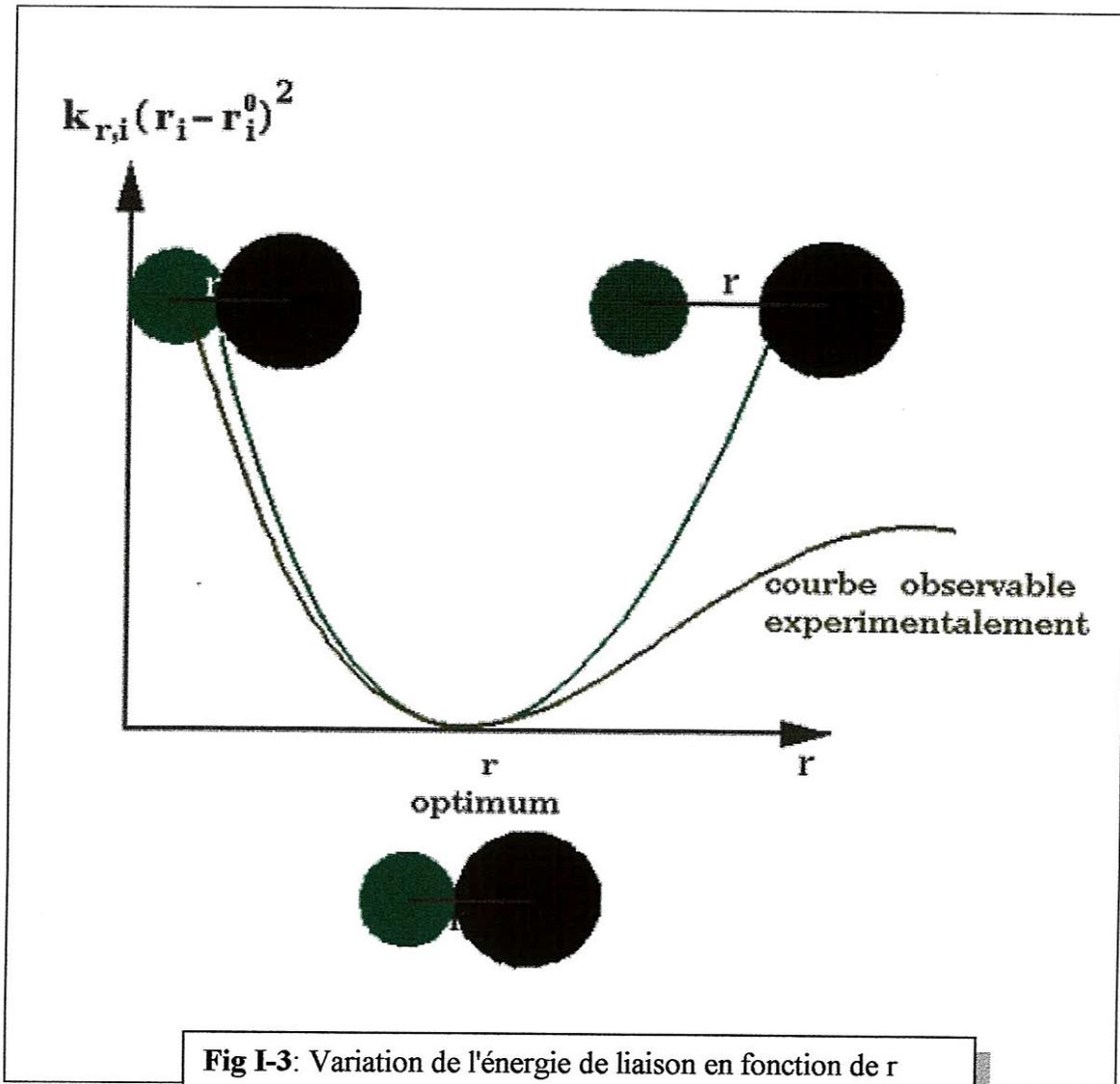
K_{ri} = constante de force de liaison

r_i = longueur de la liaison

r_i^0 = valeur invariante qui dépend du type d'une paire d'atomes liée.



Cette variation d'énergie se représente graphiquement comme suit (Fig I-3):



I.1.1.1.b. Energie de torsion :

Elle traduit la modification de l'énergie lors de la rotation d'une molécule autour d'une liaison définie par quatre atomes consécutifs (Fig I-4).

Elle est représentée par cette équation :

$$E_{\tau} = \frac{1}{2} \sum_i^n A_{i,n} [1 + \cos(n \tau_i - \Phi)]$$

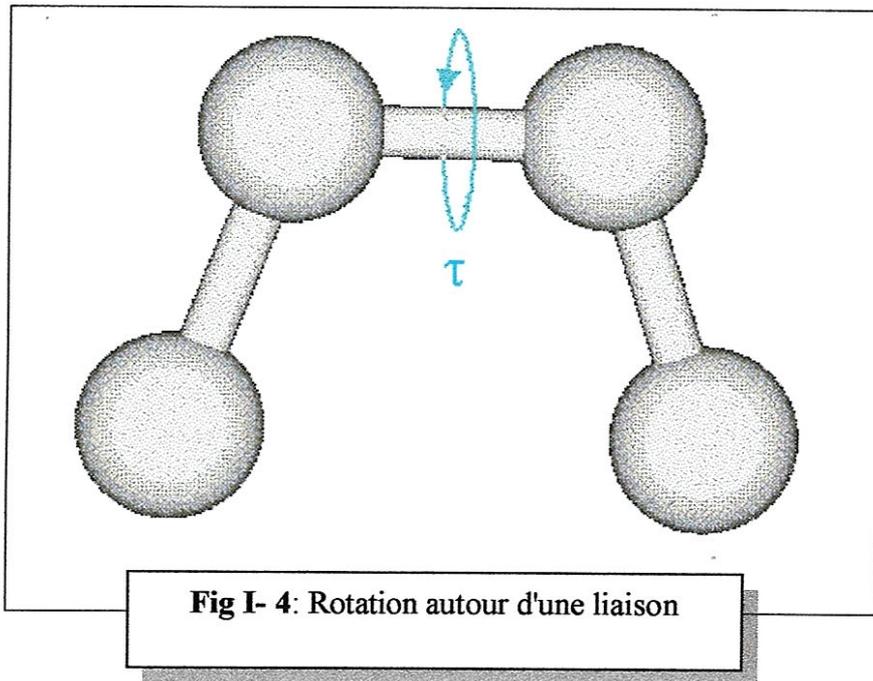
Tels que :

$A_{i,n}$: constante de force qui contrôle l'amplitude de la courbure.

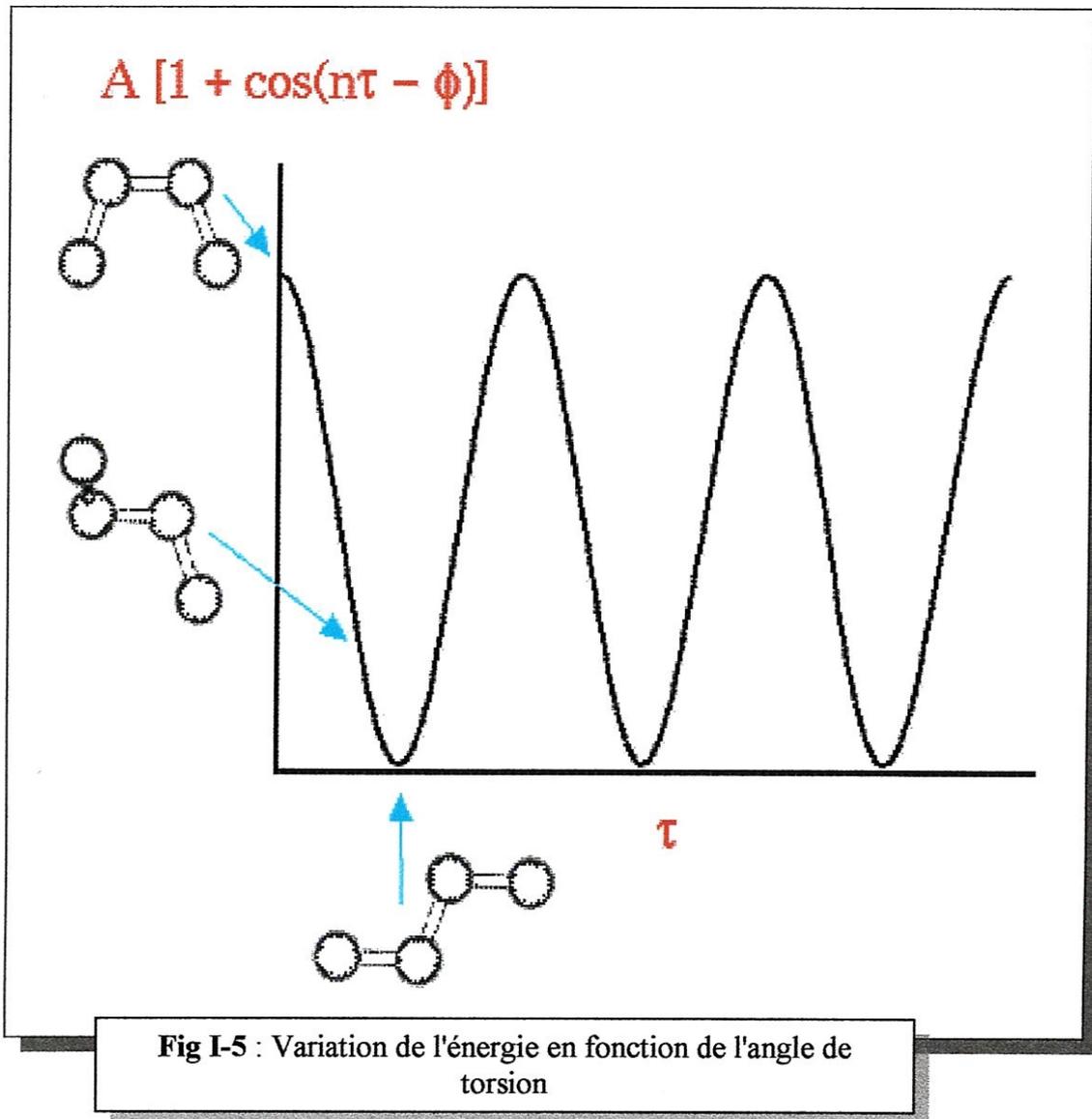
Φ : phase.

n : périodicité.

τ : Angle de torsion



L'énergie est exprimée sous forme d'une fonction périodique (Fig I-5).



I.1.1.1.c. Energie de flexion :

C'est l'énergie due aux variations d'angle entre deux liaisons contiguës (ou voisines) à partir d'un angle de liaison à l'équilibre (Fig I-6).

L'expression de cette énergie est basée sur la loi de **HOOKE** et elle est :

$$E_{\theta} = \frac{1}{2} \sum K_{\theta, ij} (\theta_{ij} - \theta_{ij}^0)^2$$

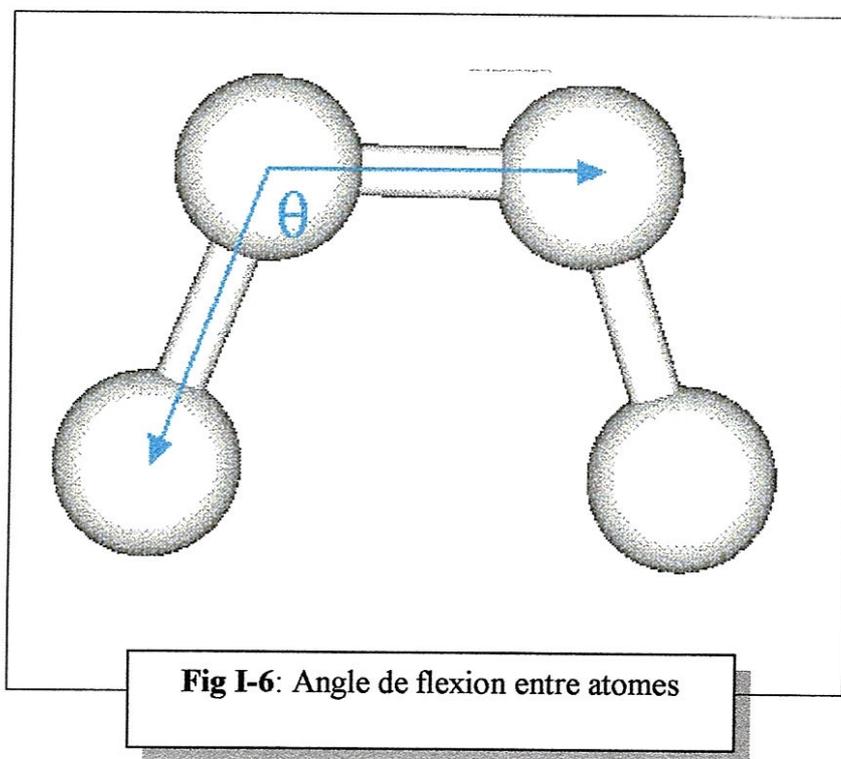
Tels que:

$K_{\theta, ij}$ = constante de force de flexion

θ_{ij}^0 = angle de liaison à l'équilibre entre 3 atomes

θ_{ij} = angle de liaison entre 3 atomes

n = nombre de liaison dans la molécule.



La représentation graphique de cette énergie est une parabole présentée sur la (Fig I-7).

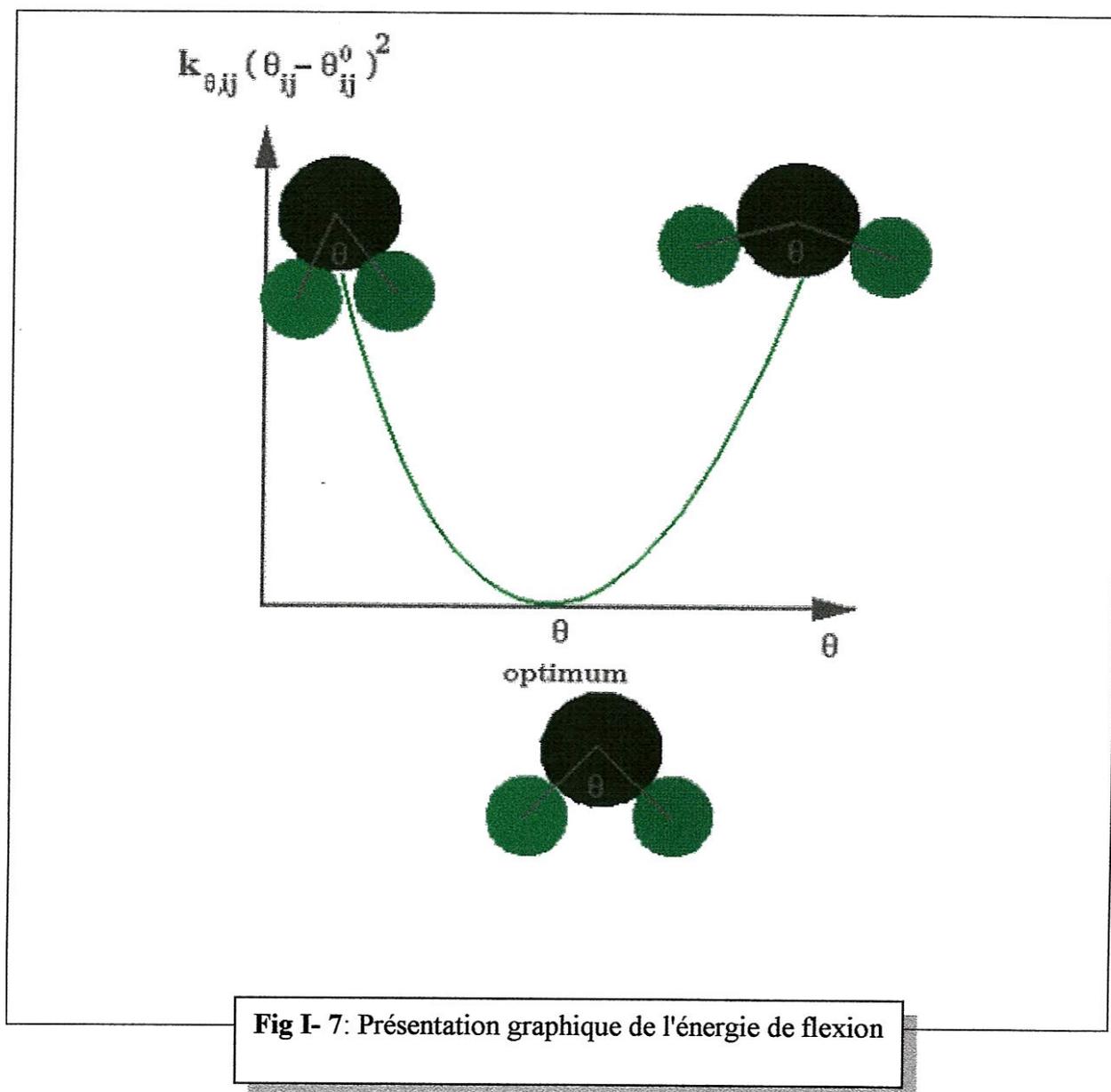


Fig I- 7: Présentation graphique de l'énergie de flexion

1.1.1.d. Energie de déformation:

C'est l'énergie due aux variations de la longueur de la liaison et d'un angle entre deux liaisons voisines en même temps (Fig I-8). C'est la somme de l'énergie de liaison et de flexion. Ces déformations sont en générale faibles, de l'ordre de 0.05\AA pour les longueurs de liaisons et de quelques degrés pour les angles de valence. L'énergie est donnée par la relation suivante:

$$E_d = 1/2 \sum K_{r_i} (r_i - r_i^0)^2 + 1/2 \sum K_{\theta, ij} (\theta_{ij} - \theta_{ij}^0)^2$$

Où:

K_{r_i} = constante de force de liaison

r_i = longueur de la liaison

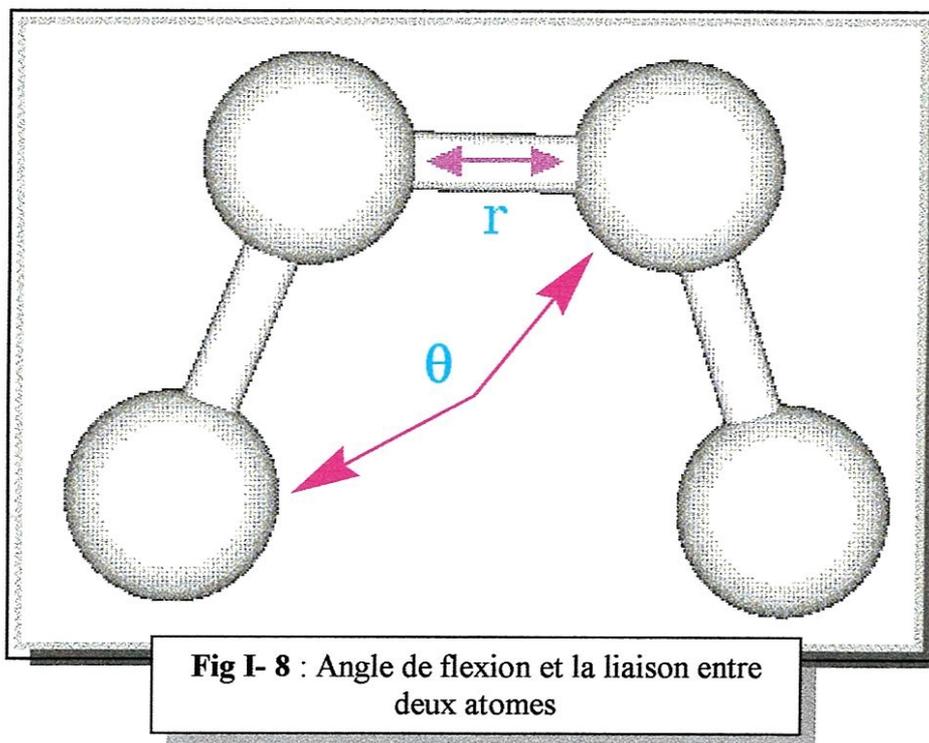
r_i^0 = valeur invariante dépend du type de la paire d'atome reliée entre eux.

$K_{\theta, ij}$ = constante de force de flexion

θ_{ij}^0 = angle de liaison à l'équilibre entre 3 atomes

θ_{ij} = angle de liaison entre 3 atomes

n = nombre de liaison dans la molécule.



I.1.1.2. Interactions entre atomes non liés :

I.1.1.2.a. Interaction de V.D.W :

Pour toutes les paires d'atomes 1-4 ou des paires non liés, il existe des interactions attractives et répulsives. Ce sont les interactions de V.D.W (Fig I-9).

Elles sont exprimées par :

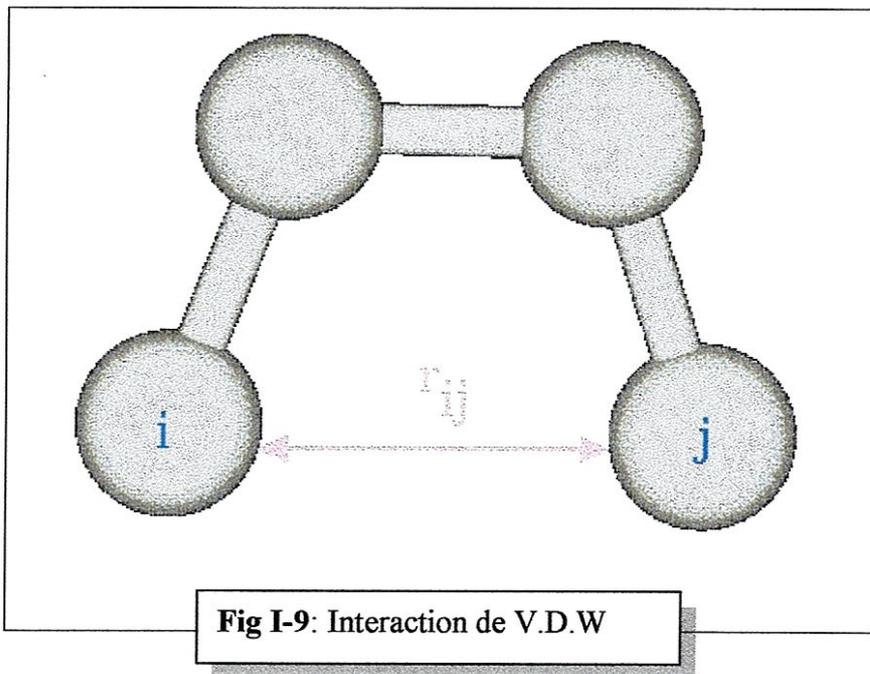
$$E_{V.D.W} = \sum_{ij} [A_{ij} (r_{ij}^0 / r_{ij})^{12} - B_{ij} (r_{ij}^0 / r_{ij})^6].$$

Où:

r_{ij} = la distance séparant les deux atomes non liés i et j.

r_{ij}^0 = la somme des rayons de V.D.W des deux atomes i et j.

A_{ij}, B_{ij} = Des constantes de V.D.W.



La représentation graphique de cette énergie (Fig I-10) montre, que si les deux atomes sont proches, l'énergie est très importante par contre elle est moins importante quand les deux atomes sont séparés d'une distance de quelque Angstrom (Å).

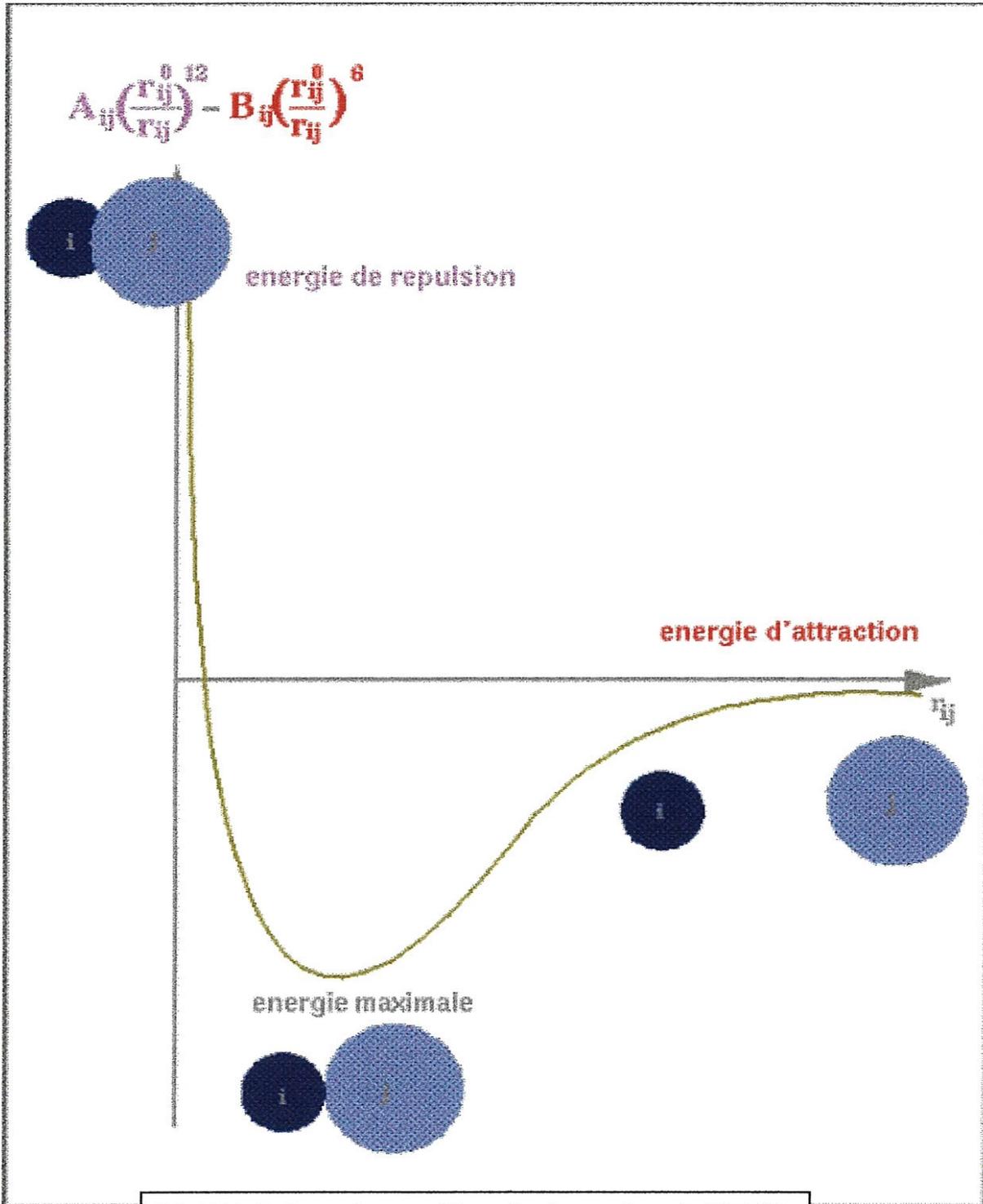


Fig I-10: Présentation graphique des interactions de V.D.W

I.1.1.2.b. Interactions électrostatiques :

La molécule est décrite par des charges partielles (calculés par des méthodes semi-empire ou Ab-Initio), leurs effets sur les atomes de la molécule donnent les interactions électrostatiques.

Ces interactions sont représentées par la relation suivante :

$$E_{e\text{-stat}} = \sum q_i q_j / \epsilon_{ij} r_{ij}$$

Où:

q_i, q_j = charges partielles d'un atome.

r_{ij} = distance séparant 2 atomes i et j .

Dans ce type de champ de force (MM+), les énergies des liaisons d'hydrogènes sont incorporées dans l'expression des interactions électrostatiques.

Donc l'énergie totale est la somme de toutes ces énergies [2], elle est donnée par cette équation:

$$E_t = 1/2 \sum K_{ri} (r_i - r_i^0)^2 + \sum_{ij} [A_{ij} (r_{ij}^0 / r_{ij})^{12} - B_{ij} (r_{ij}^0 / r_{ij})^6] + \\ + 1/2 \sum K_{\theta, ij} (\theta_{ij} - \theta_{ij}^0)^2 + 1/2 \sum_i^n A_{i, n} [1 + \cos (n \tau_i - \Phi)] + \sum q_i q_j / \epsilon_{ij} r$$

Donc, l'énergie conformationnelle est la sommation des termes d'interactions évalués à partir de table précalculées (les champs de forces) contenant la constante d'élongation, de déformation angulaire, de torsion, d'attraction et de répulsion électrostatique.

C'est la méthode la plus fréquemment retenue, car elle donne des temps de calculs très courts.

Ces termes d'énergies doivent être minimisée pour donner le minimum global qui correspond à l'état de plus basse énergie. C'est à dire la structure la plus stable. Cette dernière est obtenue en effectuant l'opération de minimisation d'énergie.

I.1.2. Minimisation d'énergie:

La minimisation d'énergie est la modification systématique par petits incréments des paramètres, qui définissent la géométrie du système pour localiser une conformation stable d'un model. Parmi ces paramètres on a :

Les longueurs de liaison, les angles de valence et de torsions.

Ces dernières sont les responsables de la différence structurale que l'on trouve entre différentes conformations. Ceci est dû au faite qu'il faut beaucoup plus d'énergie pour déformer une liaison ou angle de valence par rapport à un angle dièdre (ou torsion) [15].

La minimisation dépend de l'état initial de la molécule et des critères de convergences. Comme on l'a déjà signalé précédemment, l'énergie interne est une fonction d'un ensemble des coordonnées (X) de la molécule. Dans le cas général elle représente un minimum absolu ou global et un grand nombre de minima relatifs ou locaux. Il n'y a pas de méthode analytique ou numérique permettant de déterminer la position de ce minimum, c'est la raison pour la quelle qu'on doit utiliser des algorithmes de minimisation.

Il existe de nombreux algorithmes de minimisations pour les fonctions à $3N$ variables, quatre d'entre eux sont les plus couramment utilisés [15].

- Méthode Steepest-Descent (la méthode de la plus grande pente)
- Gradient conjugué
- Newton Raphson
- Recuit simulé.

I.1.2.1. Principe de base des algorithmes:

Le but est de rechercher le jeu de coordonnées cartésiennes qui réduit à son minimum la somme de toutes les contributions énergétiques dues aux déformations des coordonnées

internes et aux interactions entre atomes non liés. Cela se fait par prendre en considération la première dérivée de l'énergie stérique p/r à chacun des degrés de liberté de la molécule et de trouver l'endroit sur l'hyper surface énergétique où : $dE/dr = 0$ (pour chaque coordonnée)

En utilisant deux types de calculs :

1/ utilisation de la première dérivée.

2/ utilisation des deux dérivées (la première et la deuxième).

NB : $F(X)$ fonction de l'énergie ou : X = l'ensemble des coordonnées de la molécule.

I.1.2.2. Méthode Steepest- Descent:

Après le calcul de l'énergie correspondant à la géométrie initiale, on déplace chaque atome individuellement selon ses trois coordonnées et on refait les calculs de l'énergie après chaque déplacement, ceci revient à calculer la dérivée première, ensuite on déplace tous les atomes sur une distance qui dépend de dE/dr_i et ainsi de suite.

On définit α comme un pas qui représente soit un déplacement de variable ou de coordonnées ou d'angle de rotation autour d'une liaison. Ce paramètre est lié à la stabilité de la molécule.

Si l'énergie a diminuée, on augmente α pour aller vers un minimum plus bas et si l'énergie a augmentée on doit diminuer α pour atteindre le minimum.

On peut savoir le sens de l'augmentation de l'énergie par vérification du gradient, qui est une variation d'énergie en fonction des coordonnées ($\delta E/\delta r$). Si le gradient est négatif, l'énergie diminue avec r

Cette méthode est recommandée pour les conformations qui sont loin du minimum.

Pour accélérer la convergence on utilise l'algorithme du gradient conjugué.

I.1.2.3. Méthode du Gradient Conjugué :

Le gradient est un vecteur qui indique le sens de l'augmentation de l'énergie. Cette méthode possède le même principe que la précédente mais elle détermine avec plus précision

la direction et le pas, ce dernier est ajusté à chaque cycle pour obtenir la meilleure diminution d'énergie.

L'intérêt de cet algorithme est d'éviter un comportement oscillatoire autour du minimum et d'accélérer la convergence.

I.1.2.4. Méthode de Newton- Raphson :

Dans cette méthode on fait une approximation quadratique de la fonction « F(X) » qui est obtenu par le développement en série de Taylor pour améliorer la convergence.

Elle est basée sur la recherche du minimum du développement de l'ordre deux de la fonction « F » pour chaque pas et elle a recours aux dérivées secondes.

Elle évalue les dérivée secondes de l'énergie moléculaire par rapport aux paramètres géométriques. Elle converge plus rapidement et le calcul de la deuxième dérivée permet de déterminer la position du minimum.

Cette méthode demande un calcul de la matrice complète des dérivées secondes qui contient $(3N*3N)$ éléments pour une molécule de (N) atomes. Mais l'inversion de la matrice dans ce cas et l'importance de la qualité d'information qu'il faut emmagasiner en mémoire ont limité l'utilisation de cette méthode aux molécules de moins de 300 atomes

I.1.2.5. Méthode du Recuit - Simulé :

N.B : Recuit: traitement thermique consistant en un chauffage suivi d'un refroidissant lent.

Cette méthode est développée par Kirk Patrick (1983), elle a la particularité d'augmenter momentanément la fonction (F) pour dépasser les barrières d'énergie en arrivant à un minimum plus profond. Ce dépassement permet d'explorer un espace conformationnel accessible pour découvrir des minimums plus profonds et plus éloignés de la structure initiale que les minimums locaux.

Elle introduit la notion de la température qui donne l'ordre de grandeurs des barrières d'énergie. Elle calcule la dérivée (E) par rapport à un point et donne la force exercée sur les mêmes processus et ainsi de suite jusqu'à l'arrivée au meilleur minimum.

* la tension variée de 300 K° à 3000 K° .

Dans notre travail nous avons choisit l'algorithme Polack-Riebier ou gradient conjugué pour effectuer les calculs de la minimisation à cause de leur bonne efficacité dans l'optimisation [14].

Toutes ces méthodes ne peuvent pas déterminer le minimum global et on risque d'être piégé dans un minimum local. Pour cela on couple la mécanique moléculaire avec la dynamique moléculaire.

1.2. La dynamique moléculaire (DM) :

La DM est une simulation de mouvement des atomes et des molécules par calcul de leurs déplacements, elle permet d'aborder l'étude de très gros systèmes et de prendre en compte l'aspect temporel des phénomènes [16]. Cette technique est très utilisée pour simuler les propriétés des solides, des liquides et des gaz [2] Aussi elle peut simuler les interactions intramoléculaires et optimiser les structures d'une façon plus efficace.

Elle est basée sur les principes de la mécanique classique newtonnienne.

La base de ces simulations est de prévoir la configuration et assigner le vecteur de force pour chaque atome dans la molécule. L'accélération de chaque atome est calculée par :

$$\vec{F} = \vec{a}.m$$

1.2.1. Principe :

Chaque atome de la molécule traitée par la DM est considéré comme une masse ponctuelle dont le mouvement dépend de l'ensemble des forces exercées par tous les autres

atomes en fonction du temps. Donc, les simulations de la DM introduisent la dimension du temps dans l'étude des molécules [17].

Les simulations sont effectuées par les intégrations numériques des équations de mouvement de Newton au-dessus de 10^{-5} s en donnant une trajectoire pour chaque atome en fonction du temps.

$$\vec{F}_i = m_i \frac{d^2 r(t)}{dt^2} \dots \dots \dots (1)$$

Et pour cela on utilise l'algorithme de précision du deuxième ordre « VERLET ».

La résolution de l'équation (1) ne détermine pas directement les trajectoires c'est pour cette raison qu'on utilise une approche qui consiste à calculer :

1°) les accélérations atomiques (\vec{a}) à partir des forces s'exerçant sur chaque atome et des masses atomiques.

2°) les vitesses de chaque atome à partir de la connaissance des accélérations atomiques.

$$\vec{a}_i = \frac{d\vec{v}}{dt} \dots \dots \dots (2)$$

3°) les positions des atomes à partir des vitesses atomiques:

$$\vec{v}_i = \frac{d\vec{r}_i}{dt} \dots \dots (3)$$

L'intégration de ces équations se fait en subdivisant la trajectoire en une série d'états discrets séparés par des intervalles de temps très courts, dont la longueur définit le pas d'intégration Δt , il doit être au moins 10 à 20 fois inférieur aux fréquences du mouvement moléculaire des liaisons les plus élevées (de l'ordre de $1\text{fs} = 10^{-15}$ s).

Le déplacement d'un atome pendant l'intervalle de temps Δt est donné par :

$$r_i(t + \Delta t) = r_i(t^*) + \frac{dr_i(t^*)}{dt^*} \Delta t = \vec{F}_i(t^*) \Delta t \dots \dots \dots (4)$$

Tels que: t^* = fournie par l'algorithme (VERLET) du précision du deuxième ordre.

On peut déterminer l'accélération à partir de la seconde loi de Newton et la vitesse propre à chaque atome :

$$\vec{V}_i(t + \Delta t/2) = \vec{V}_i(t - \Delta t/2) + \vec{a}_i(t)\Delta t \dots\dots\dots (5)$$

La détermination de la vitesse permet d'obtenir la position de l'atome à l'aide de l'équation (4).

La répétition de cette procédure à des intervalles de temps discret en fonction de la vitesse aboutit à l'identification de la trajectoire.

1.2.2. Les méthodes de la DM :

Pour faire une simulation en DM, il faut des approches pour donner un type de dynamique, dans laquelle la température et la pression sont des variables indépendantes. Ces approches conduisent à une modification des équations du mouvement par l'intervention des termes supplémentaires :

Elle peut être réalisée à température constante ou à pression constante.

1.2.2.1. Principe de la méthode :

Le but de cette méthode est de déterminer l'espace conformationnel disponible à une température donnée (ou pression).

Cette réalisation est possible par simulation des mouvements à haute température (ou à haute pression) où pratiquement toutes les conformations sont énergétiquement accessibles, puis en baissant lentement la température (la pression) jusqu'à température désirée (pression désirée) et la molécule adoptera une conformation naturelle.

En répétant cette procédure, on peut identifier les conformations énergétiques à une température (pression) donnée.

Conclusion :

Les méthodes de la DM permettent aux molécules de franchir des maximums d'énergies et d'explorer d'autres conformations stables. Elles sont rapide et ne nécessitent pas une puissance de calcul démesurée, ce qui permet d'aborder l'étude de gros systèmes moléculaires. Elles sont aussi simples à mettre en œuvre [15].

Mais ces méthodes sont incapables de prédire la formation ou la rupture des liaisons, pas plus que la géométrie et les propriétés de système pour lesquels la délocalisation des électrons ou les interactions entre orbitales atomiques jouent un rôle important.

Pour cela l'utilisation de la mécanique quantique avec des gros calculateurs est devenue très importante pour la prédiction des propriétés des molécules.

CHAPITRE II

Ab-Initio & Semiempirique

Les méthodes de la mécanique quantique se préoccupent de la distribution des électrons (orbitales) dans l'espace, ce qui implique des temps de calcul souvent rédhibitoires qui limitent leurs usages à des petites molécules et qui nécessitent le recours à de nombreuses approximations [15].

Ces méthodes sont basées sur la résolution de l'équation de SCHRODINGER.

$$H\psi = E \psi \dots\dots\dots (1)$$

Dans sa forme pure, elle considère que les noyaux des atomes sont fixes et elle traite que les électrons. Elle est utilisée pour calculer les charges, les potentiels électriques, la stabilité, la géométrie moléculaire et les interactions électriques d'une façon plus fine que les méthodes empiriques [2].

Ce calcul s'effectue par deux méthodes: Semi empiriques (résolution de l'équation de SCHRODINGER avec approximation) et Ab-Initio (résolution de l'équation de SCHRODINGER sans approximation).

II.1. Les méthodes ab-initio:

Ce type de calcul est basé sur la résolution de l'équation de SCHRODINGER sans approximation et contient plusieurs méthodes : HF, DFT, PC, HFP qui déterminent avec une grande précision les caractéristiques moléculaires.

Ces méthodes sont capables de reproduire les mesures expérimentales comme: ΔH (chaleur de formation), potentiel d'ionisation, spectre UV / Visible et la géométrie moléculaire. Elles sont généralement appliquées sur des composés qui ont un nombre limité d'atomes (entre 10 à 20 atomes) [2].

Des molécules avec plus de 20 atomes demandent des temps de calculs et d'espace disque très importants.

II.1.1. Principe:

Dans les méthodes Ab-Initio, la fonction d'onde est choisie avec des paramètres variables en utilisant une méthode variationnelle pour obtenir la meilleure fonction d'onde qui est capable de minimiser l'énergie [2].

la première étape de ces méthodes est de séparer les mouvements des noyaux de ceux des électrons en utilisant l'approximation de BORN- OPPENHEMER qui suppose que les noyaux bougent beaucoup plus lentement que les électrons (considérés comme masses fixes).

$$\Psi_T = \Psi_N + \Psi_E \dots\dots\dots (2)$$

Donc, l'équation (1) de SCHRODINGER s'écrit :

$$H_{el}(r,R) = E_{eff}(R) \Psi_{el}(r,R) \dots\dots\dots(3)$$

Tels que:

H_{el} : l'hamiltonien électronique

$\Psi_{el}(\mathbf{r}, \mathbf{R})$: la fonction d'onde électronique qui dépend des coordonnées des électrons (\mathbf{r}) et aussi bien des coordonnées des noyaux \mathbf{R} .

$E_{eff}(\mathbf{R}) = L_{effective}$ qui dépend des coordonnées des noyaux \mathbf{R} .

La forme de H_{el} est donc:

$$H_{el} = - \sum_{i=1}^n \frac{\hbar^2 \nabla^2}{8\pi^2 m_e} - \sum_{i=1}^n \sum_{a=1}^N \frac{Z_a e^2}{4\epsilon_0 r_{ia}} + \sum \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} \dots\dots\dots (4)$$

Energie cinétique
d'électron

Attraction
e⁻—N

Répulsion
e—e

n: Nombre d'électron

m_e : La masse d'électron

N: noyau

i, α indice de sommation respective sur les électrons et les noyaux.

Ce dernier terme empêche la séparation de l'équation de SCHRODINGER en n équations à un électron qui seraient plus simple à résoudre.

La deuxième étape est de développer une fonction d'onde. On va se limiter à des systèmes à couche fermés et à l'approche la plus courante utilisée pour résoudre l'équation de SCHRODINGER.

L'approximation de la fonction d'onde Ψ se fait par n fonctions mono électroniques, dites orbitales. Ces fonctions ont les symboles suivants : χ, Φ ou ψ .

II.1.2. Méthode Hartree-Fock (HF):

Dans la méthode variationnelle, la meilleure fonction d'onde est recherchée en minimisant l'énergie effective électronique par rapport aux paramètres de la fonction d'onde (l'énergie effective est obtenue à partir de l'hamiltonien électronique) [18].

En utilisant cette idée, FOCK et SLATER ont développés de façon simultanée et indépendante ce qui est maintenant connu sous le nom : Equation de Hartree-Fock.

Pour des systèmes à couche fermée, le système d'équation de Hartree-Fock va se simplifier en prenant compte que les orbitales spatiales Φ .

$$F_i(1) \cdot \phi_i(1) = \varepsilon_i \cdot \phi_i(1) \dots\dots\dots (5)$$

Tels que: ε_i : l'énergie de l'orbitale (i)

F_i : l'opérateur de Fock donné par :

$$F_i = h(1) + \sum_j [2j_j(1) - K_j(1)] \dots\dots\dots (6)$$

Tels que: $h(1)$ = l'opérateur pour un électron

$$h(1) = \frac{-1}{2} \nabla_1^2 - \sum_{\alpha=1}^N \frac{Z_\alpha}{r_{1\alpha}}$$

Ce terme prend en compte le mouvement de l'électron et les interactions (électron-noyau).

Tels que: j_j : l'opérateur coulombien auquel correspond l'intégrale de coulomb.

$$J_{ij} = \int \phi_i^*(1) \phi_j^*(2) \cdot \frac{1}{r_{ij}} \phi_i(1) \phi_j(2) dr_{12}$$

et K_j : l'opérateur d'échange auquel correspond l'intégrale d'échange

$$K_{ij} = \int \phi_i^*(1) \cdot \phi_j^*(2) \cdot \frac{1}{r_{ij}} \phi_i(2) \cdot \phi_j(1) \cdot dr_{12}$$

L'intégrale de coulomb à un analogue classique alors que l'intégrale d'échange provient de la nécessité d'antisymétriser la fonction d'onde.

Les intégrales de coulomb et d'échange décrivent les interactions entre électrons.

L'énergie électronique totale obtenue par la sommation de toutes les orbitales occupées, et s'écrit dans l'hypothèse de couche fermée.

$$E = 2 \sum_{j=1}^n I_j + \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n (2J_{ij} - K_{ij})$$

Où:

$$I_j = \int \phi_j(1) \cdot \left(-\frac{1}{2} \nabla_j^2 - \frac{Z}{r_j} \right) \phi_j(1) \cdot dr_{12}$$

Les équations Hartree-Fock sont donc un jeu d'équation intégral-différentielles couplées et peuvent être résolues seulement par la méthode itérative.

On peut voir le couplage par le fait que les intégrales J_{ij} et K_{ij} sont définies en fonction des orbitales Φ_i et Φ_j , ce qui veut dire que pour déterminer F_i (1) dans (6) on a besoin de connaître le résultat pour les autres orbitales Φ_j .

Pour résoudre les équations Hartree-Fock. En premier, un jeu d'orbitales d'essai est choisi, on construit ensuite l'opération de Fock et l'équation (5) est résolue de façon à obtenir un nouveau jeu d'orbitales. Cette procédure est la méthode à champ auto cohérent (SCF), car les itérations sont continuées jusqu' à ce que le champ électronique ressenti par un électron (champ provoqué par les autres électrons dans les autres orbitales) reste stationnaire.

L'équation (5) a été résolue numériquement de façon à obtenir les orbitales atomiques des atomes en utilisant la symétrie sphérique.

Deux quantités utiles qui peuvent être obtenues à partir des résultats d'un calcul SCF sont les énergies d'ionisation et les populations de Mulliken.

L'analyse de ces dernières est un moyen de décrire la distribution électronique dans une molécule. Mulliken divise la population de recouvrement de façon égale entre les fonctions de bases Φ_u et Φ_v (Φ fonction atomique).

$$\Psi_{ur}^2 = C_u^2 \phi_u^2 + C_v^2 \phi_v^2 + 2C_u C_v S_{UV}$$

Tels que : $Q_{UV} = 2C_u C_v S_{UV}$

$S_{uv} = \int \phi_u \phi_v dr$: Matrice de recouvrement.

$C_u C_v$: coefficient des orbitales moléculaires calculés par SCF.

La population totale pour la fonction de base Φ_U est :

$$P_u = C_u^2 + \sum_{v \neq u} C_u C_v S_{UV}$$

La somme de toutes les populations associées à chaque fonction de base sur un atome particulier est définie comme la population atomique totale:

$$P_A = \sum_u^A P_u$$

Et à partir de cette valeur on peut définir la charge atomique totale sur l'atome A comme $q_A = Z_A - P_A$ où: Z_A C'est le numéro atomique pour A.

L'information quantitative sur la liaison entre l'atome A et B est fournie par la population totale de recouvrement des orbitales.

$$P_{AB} = \sum_v^A \sum_v^B Q_{uv}$$

On peut aussi mesurer la distribution électronique par le moment dipolaire il peut être calculé à partir des résultats de calcul SCF

$$U_{debye} = 2,5416 \sum_i Z_i r_i = \sum_u \sum_v C_u C_v r_{uv}$$

$$\text{Où : } r_{uv} = \int \phi_u(\mathbf{r}) r(\mathbf{r}) \phi_v(\mathbf{r}) d\mathbf{r}$$

dr: vecteur de position

L'intégration se fait sur tout l'intervalle des coordonnées d'un seul électron.

Pour améliorer la représentation du système électronique issue de l'approximation de Hartree -Fock, plusieurs méthodes Post – Hartree – Fock ont été proposées, elles ont pour but

de prendre en compte la corrélation entre les électrons, qui ne l'est pas en utilisant une fonction d'onde ayant un seul déterminant.

Parmi ces méthodes on a la méthode de l'interaction de configuration (CI) et la théorie de perturbation (Moller – Plesset).

La première méthode CI est la combinaison linéaire du déterminant de SLATER de la configuration fondamentale avec des déterminants de SLATER dans lesquels, quelques orbitales occupées sont remplacées par les orbitales inoccupées, générant ainsi des configurations électroniques qui sont prises en compte lors du calcul.

Dans la deuxième méthode de perturbation, on partitionne l' hamiltonien total en 2, une partie H_0 qui a les fonctions propres du déterminant Hartree – Fock et les valeurs propre et une partie perturbée V , donc l'énergie exacte est la somme de ces contributions.

Ces deux méthodes corrigent les énergies Hartree-Fock et les énergies qui sont obtenues par la deuxième méthode peuvent être inférieures à l'énergie vraie par contre les énergies de la première méthode ne peuvent pas l'être parce que l'interaction de configuration est une méthode variationnelle.

II.1.3. Méthode Hartree-Fock périodique (HFP) :

Pour traiter les cristaux, les surfaces périodiques et les polymères on utilise une symétrie de translation pour se ramener à un nombre fini de particules celles de la maille élémentaire.

Cette méthode permet de calculer la structure électronique de système périodique en 1,2 ou 3 dimensions.

Dans cette méthode, les orbitales cristallines sont représentées par des combinaisons linéaires de fonction de Bloch, elles même développées sur les fonctions atomiques de base de chaque maille élémentaire.

$$\Psi(K, r) = \sum_j a_{ij}(K) \phi_j(K, r)$$
$$\phi_i(K, r) = \sum_n \chi_j^n(r) \cdot \exp(Kr)$$

Où χ_j^n (ii) la j^{ème} orbitale de la maille caractérisée par le vecteur de translation n du réseau direct.

a_{ij} : coefficients calculés en résolvant pour chaque vecteur K du réseau réciproque cette formule : $F(K) A(K) = E(K) S(K) C(K)$.

Cette méthode est bien adaptée au système covalent ionique mais pour les métaux les résultats sont en général moins bons.

II.1.4. Méthode de la fonctionnelle de la densité (DFT):

En 1964. HOENBERG et KOHN ont montré qu'il existe une fonctionnelle universelle permettant de calculer l'énergie d'un système quantique à N particules à partir de la densité [19].

$$P(r) = \psi^*(r)\psi(r)$$

L'énergie de l'état fondamental est:

$$E(\rho) = \int V(r) \cdot \rho(r) dr + F[\rho]$$

Où: V(r) est un potentiel donné

Pour un système constitué d'électrons et de noyaux, $V(r)$ correspond à l'attraction coulombienne e⁻—noyaux et $F[\rho]$ à la somme des contribution des énergie cinétiques, coulombienne e⁻ — e⁻ d'échange et de corrélation, il est possible de réécrire cette équation sous la forme :

$$E(\rho) = \int V(r)\rho(r)dr + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r)\rho(r')}{|r-r'|} + G[\rho]$$

Tels que: $G[\rho] = T[\rho] + E_{xc}[\rho]$

$T[\rho]$: La contribution de l'énergie cinétique

$E_{xc}[\rho]$: L'énergie d'échange -corrélation

Pour une densité uniforme, on montre que :

$$E_{xc}[\rho] = \int \rho(r)\epsilon_{xc}(\rho(r))dr$$

Où: ϵ_{xc} est l'énergie d'échange et de corrélation par électron appartenant à un gaz d'électron de densité uniforme ρ .

Sinon on développe $\epsilon_{xc}(\rho)$ en série, ce qui fait apparaître des corrections dépendant des gradients successifs de la densité.

Pour un système à N électrons, Kohn et Sham ont dérivé une expression variationnelle qui permet de calculer la densité à partir d'orbitales.

Si l'on représente la fonction d'onde du système par un déterminant construit sur N spin orbitales orthonormées Φ_i alors :

$$\rho(r) = \sum_{i=1}^N \phi_i^*(r)\phi_i(r)$$

L'application du principe variationnelle à l'équation (4) conduit à un système de N équations couplées

$$\left\{ \frac{-1}{2} \nabla^2 + Q(r) + V_{xc}(\rho(r)) \right\} \phi_i = \varepsilon_i \phi_i$$

Similaires aux équations Hartree-Fock et appelées équation de Kohn-Sham avec :

$$Q(r) = V(r) + \int \frac{\rho(r')}{|r - r'|} dr'$$

$$\text{et: } V_{xc}(\rho(r)) = \frac{\delta}{\delta \rho(r)} (\rho(r) \varepsilon_{xc}(\rho(r)))$$

Mais cette méthode à un grand problème qui est la détermination de la fonctionnelle $V_{xc}(\rho(r))$ pour laquelle il n'existe pas d'expression analytique. C'est pour cette raison on se dirige vers les approximations et parmi les approximations les plus utilisées celle de la densité locale (LDA).

Cette approximation se base sur la dérivée des expressions approchées dans le cas du gaz d'électrons de densité uniforme.

Cette technique permet de paramétrer une expression de la fonctionnelle à partir des différentes valeurs de la densité.

Dans le cas des systèmes réels où la densité n'est pas uniforme, cette approximation n'est que localement valable.

Les fonctionnelles dites corrigées du gradient, permettent d'avoir une meilleure représentation énergétique de l'énergie d'échange corrélation.

Dans le cas général n'impliquant pas la condition de couche fermée; l'approximation LSD permet d'introduire la densité de spin en partitionnant la densité totale en une contribution des électrons de spin α et une contribution des électrons de spin β .

Cette méthode (DFT) est associée au développement des logiciels et à l'augmentation de la puissance de calcul, elle permet à la chimie théorique de s'attaquer à des problèmes non envisageables mais elle est coûteuse.

II.1.5. Méthode des pseudo potentiels de cœur :

Le principe de cette méthode est qu'elle remplace les électrons de cœur (des couches internes) par des potentiels effectifs parce qu'ils ne participent pas directement aux liaisons chimiques. Donc on traite que les électrons de valence (sont plus actifs) pour ne pas perdre aucune information sur les propriétés physico-chimique des molécules.

Mais cette approche ne néglige pas les électrons des couches internes, elle les simule par un opérateur mono électronique appelé : Pseudo potentiel.

En conclusion, ces méthodes (Ab-Initio) quantiques sont généralement longues et coûteuses, elles sont encore difficiles d'emploi et elles sont utilisées par certains théoriciens pour les études qualitatives et de rechercher à l'aide de la méthode la plus simple l'interprétation orbitales de leurs résultats.

II.2. Les méthodes semi-empirique (S.E) :

Ces méthodes ont eu un très grand rôle à jouer pour la compréhension des liaisons dans des systèmes chimiques de toute nature [20].

Elles ont été des le début capables de répondre à la demande des expérimentateurs pour des systèmes de taille importante. Elles utilisent une approche similaire aux méthodes Ab-Initio mais plusieurs approximations sont introduites pour simplifier les calculs [2]. Elles gardant tout leur intérêt pour une analyse quantitative des problèmes [21] et traitent seulement les électrons de valence.

Ces calculs ne sont pas envisageables dans le domaine organique sur tout pour les très gros systèmes comme les protéines ou macromolécules mais en chimie organométallique et inorganique, la simulation est ouverte [20].

Ces méthodes peuvent être divisées en deux catégories, dans l'une on ne trouve que la méthode EHT [22]. Elle appartient au type d'un électrons qui emploie un Hamiltonien avec un terme de répulsion de d'un électrons et dans l'autre, se trouvent un grand nombre de méthode connue sous différents acronymes : CNDO, MNDO, INDO, MINDO, AM1, PM3 [20]. Ce type de méthode emploi seulement l'Hamiltonien de deux électrons.

II.2.1. Le type d'un électron (ou EHT) :

Elle est développée à partir de la méthode quantitative d'HUCKEL [23], elle représente l'ancienne méthode d'un Hamiltonien d'un électron pour incorporer les deux systèmes de valeurs " σ " et " π ". Elle est longuement utilisée à cause de sa grande variété et son succès dans l'analyse et l'interprétation des propriétés des composés organiques, organométalliques et inorganiques d'intérêts biologiques.

II.2.1.1. Principe :

La méthode « EHT » donne une interprétation des orbitales. La détermination des formes et des niveaux d'énergie de ces derniers est basée sur une résolution de l'équation séculaire dans laquelle les potentiels d'ionisations des orbitales de valence, les volumes des orbitales et la géométrie de l'espèce jouent un rôle central [20]. Son principe est l'interaction entre deux orbitales, atomiques ou délocalisés sur des fragments chimiques. Ces deux orbitales χ_A et χ_B sont localisés sur les entités « A » et « B », se combinent pour former deux orbitales liantes, Φ_1 plus basse en énergie que la plus basse des deux orbitales de départ et, une combinaison anti-liante Φ_2 plus haute en énergie que la plus haute des deux orbitales de départ. L'interaction entre les deux orbitales est possible seulement si elles se recouvrent et que si elles sont proches en énergie.

Un point supplémentaire important de cette méthode est que la stabilisation de l'orbitale liante est inférieure à la déstabilisation de l'orbitale liante.

Cette méthode évite de se limiter à l'étude d'un seul composé et peut être utile pour transcrire en langage de chimiste les résultats de calcul et pour établir un dialogue avec le monde expérimental. C'est grâce à cette méthode que les chimistes ont mieux compris les facteurs qui déterminent les propriétés des molécules contenant des métaux de transition, malheureusement elle est limitée par les approximations qui empêchent toute optimisation d'une structure géométrique.

II.2.2. Le type de deux électrons

Ce type de calcul utilise l'Hamiltonien où le terme des deux électrons est inclut [24].

On a quatre méthodes: MINDO/3, MNDO, AM1 et PM3. Chaque méthode a ses propres applications et pour choisir l'Hamiltonien qui convient au model traité il faut se poser ces deux questions [23] :

- ❖ la méthode est-elle paramétrisée pour les électrons dans le modèle ?
- ❖ l'approximation à t-elle des limitations qui le rendent indiquant pour le modèle étroit.

II.2.2.1 MINDO/3 (Modification intermédiaire de la négligence des chevauchements différentielle version3):

C'est la méthode la plus ancienne en utilisant des paires diatomiques. Elle est généralement considérée pour être seulement d'intérêt historique.

II.2.2.2. MNDO (Modification de la négligence dans chevauchement différentielle):

Elle est appliquée aux électrons suivants :

H, Li, Na, K, Be, B, Ar, Zn, Hg, C, Si, GE, Sn, Pb, N, P, O, S, F, Cl, Br, I.

Elle à quelques limites, par exemple : elle n'est appliquée aux composés hyper valent à cause de leur grande instabilité (HSO₄), aussi sur les molécules stériquement encombrée (Néopentane).

II.2.2.3. AM 1: (Méthode Austin version 1):

Elle est semblable à MNDO mais avec des changements dans le terme de répulsion noyau-noyau. Elle est appliquée aux éléments suivants :

Se, Te, As, Sb, H, Li, Na, Be, Zn, Hg, B, Al, C, Si, Ge, N, P, O, S, F, Cl, Br.

II.2.2.4. PM3: (Méthode paramétrisée version 3):

C'est la méthode la plus évoluée, c'est une réparamétrisation de AM1. Elle tient compte de chaque électron de façon indépendante et elle permet d'obtenir une bonne estimation des grandeurs thermodynamiques et cinétiques.

Elle est appliquée sur aux éléments suivants: H, Li, Al, Zn, F, O, S, P, As, Be, C, Se, Te, Pb, Hg, Cl, Bi, Sb, Sn.

Conclusion:

Les méthodes semi-empiriques exigent un temps de calcul moins que les méthodes Ab-Initio. Elles peuvent traiter des composés contenant plus de cent (100) atomes mais l'inconvénient de ces méthodes est qu'elles sont limitées par les approximations et elles sont inapplicables pour l'étude d'un processus impliquant des ruptures.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Ingrid, M.; JoséA. Prieto.; Marilyn, G.; using molecular in the organic chemistry course for majors, Chem. Educator, Vol 7, N°. 5, 2002.
- [2] Allen, B. Richon.; An Introduction to Molecular Modeling, Mathematech, 1, 83 (1994).
- [3] A. Buleon.; S. Perrez et V. Tran.; Modélisation Moléculaire, visualiser, calculer, simuler.
- [4] Poon, T.; Bodolodky, S.; Norris, C. M, J. Chem. Educ. 1999, 76, 953-984.
- [5] Klassen, J. B.; Graham, K. J.; Muldon, W. P. J. Chem. Educ, 1999, 76, 985-986.
- [6] Purser, G. J. Chem. Educ. 1999, 76, 1013-1017.
- [7] Pfenning, B. W.; Frock, R. L. J. Chem. Educ, 1999, 76, 1018-1022.
- [8] Shusterman, G.; Shusterman, A. J. Chem. Educ, 1999, 74, 771-776.
- [9] 10. Hull, L. J. Chem. Educ, 2001, 78, 420-421.
- [10] Norman, L.; Allinger and U, Burket, Molecular mechanics, ACS Monograph 177, Washington, DC, American Chemical Society, 1982.
- [11] Lomas, J. S, la mécanique moléculaire, une méthode non quantique pour le calcul de la structure et de l'énergie d'entités moléculaires, l'actualité chimique, 7 mai 1986.
- [12] Thèse de Ph.D.de B, Stawarz, Université d'Orléans, 1990.
- [13] Molecular Modeling Workshop, Queen's Univrsity, Kingston, Ont. 1991.
- [14] Hyperchem Release5.0 for Windows, Computational Chemistry Manual, Hypercube, Inc, Octobre 1996.

- [15] Hermann Dugas.; Principe de Base en Modélisation Moléculaire: Aspects théoriques et Pratiques, cinquième édition, Librairie de l'Université de Montréal, 2000.
- [16] Terry P. Lybrand, Computer Simulations of Biomolecular Systems Using Molecular Dynamics and Free Energy Perturbation Methods, in An Introduction to Molecular Modeling, Allen B. Richon, Mathematech, 1, 83 (1994).
- [17] Thèse de Ph.D de L. A. Bach (Strasbourg).
- [18] Warren, J. Hehre.; Leo Radom, Paul v.R.Schleyer and John A. Pople, John Wiley and Sons, Ab-Initio Molecular Orbital Theory, New York, 1986.
- [19] Henry Chermette, la théorie de la fonctionnelle de la densité: un outil pour l'étude théorique de complexes de coordination, l'Act.Chim. (Ec), 7, 10-15 (1996).
- [20] Odile Eisenstein, La méthode Huckel étendue. Comment s'en servir à bon escient, L'act. Chim. (Ec), 7, 5-9, 1996.
- [21] Alain Dedieu, Table ronde: Approches théoriques, modélisation: intérêt, limites, Act.Chim, 5,16-18, 1996.
- [22] Hoffman R., J. Chem. Phys., 1963, 39, 1397 pour une modification adaptés aux métaux de transition, Ammeter J. H., BurgiH.-B., Thibeault J.C., Hoffman R.J., Am. Chem. Soc., 1978, 100, p. 3686.
- [23] Manual Chem 3D, version 4.5.
- [24] Manuel Mopac, v. 4.5, Semiempirical Theoretical, pp105-125.

Deuxième Partie

Les 2-Chloroethylnitrososulfamides

II.1 Les 2-Chloroethylnitrososulfamides:

Les CENSs sont des analogues structuraux fonctionnels des CENUs, la différence entre eux se caractérise dans l'existence du groupement sulfonyl: SO₂ [1]. Figure II-1.

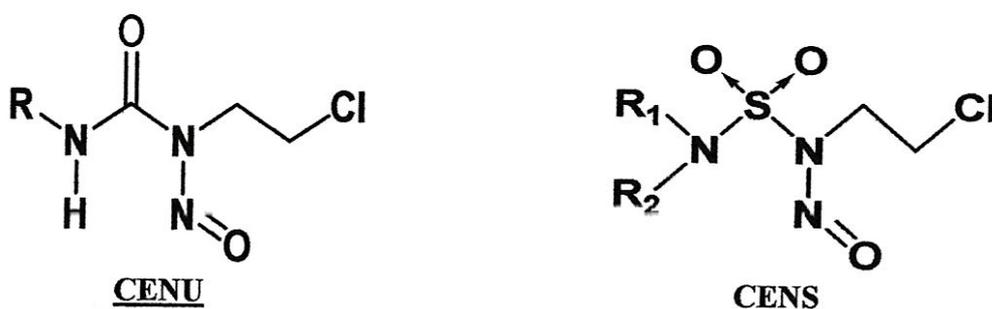


Figure II-1: Structure moléculaire du CENU et du CENS

Cette technique synthétique utilisée par Abdaoui et al a été réalisée dans le but d'éviter la libération de l'isocyanate lors de la décomposition [2].

Ils sont susceptibles de présenter un meilleur index thérapeutique, constituant une grande et nouvelle famille d'agent alkylant utilisés en chimiothérapie anticancéreuse. Cette action anticancéreuse est appliquée par leurs liaisons chimiques avec les atomes riches en électrons comme le soufre ou l'azote de l'ADN.

Leur mode d'action se manifeste par leur action sur la duplication de l'ADN ou sur sa transcription en créant des ponts intramoléculaires entre les deux chaînes d'ADN et il se fait en deux étapes:

- La première, c'est la localisation d'un groupement électrophile bifonctionnel sur un site nucléophile d'ADN; on obtient un dérivé : 2-Chloroéthylé de l'ADN
- La deuxième, ce dernier va réagir avec un second site nucléophile d'une autre chaîne d'ADN par déplacement du chlore pour donner un pont éthylique entre les deux chaînes d'ADN ce qui va bloquer la duplication de la cellule (tumeur).

II.2 Activité biologique des CENS:

Les essais qui ont été effectuée sur les CENSs montrent que ces derniers présentent une activité antimittotique très importante par apport aux ces analogues les CENUs [2-5].

Cette activité est due à la présence du groupement SO₂ qui est évite la libération de l'isocyanate au cour de la décomposition. Figure II- 2.

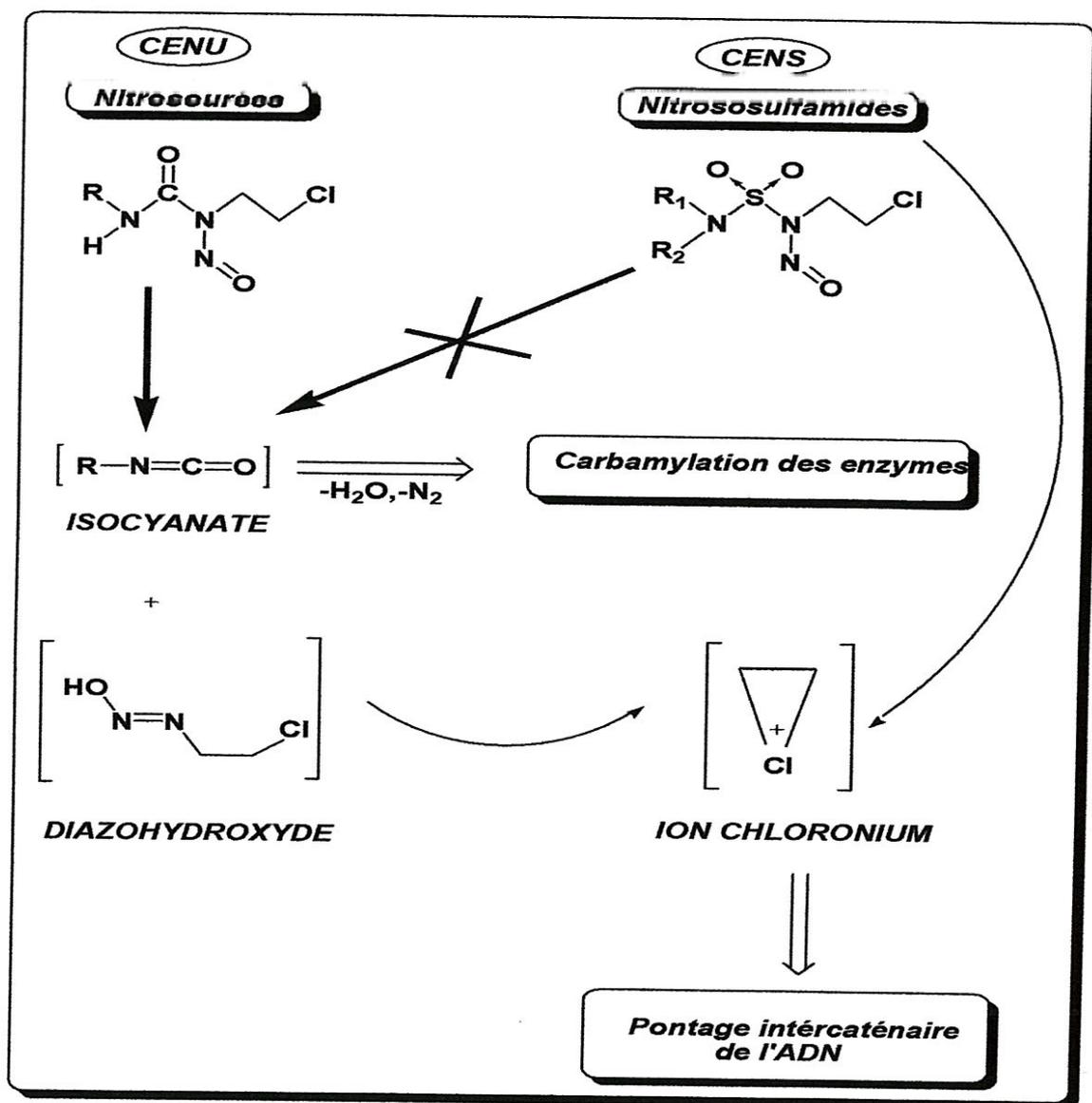


Figure II-2: L'analogie structurofonctionnelle entre le CENS et le CENU

L'évaluation de cette activité antimétabolique est réalisée sur deux types de lignées de cellulaires tumorales: lignée cellulaire **A549** provenant de la culture d'un tissu carcinomateux pulmonaire apparu chez un **Coca sien** de 58 ans et des lignées mammaires **MCF7** issu d'une métastase pleurale d'un adénocarcinome mammaire humain apparu chez une femme ménopausée [2].

Cette évaluation est effectuée par trois CENSs: La N-nitroso,N-2chloroethyl, N', N' dibenzylesulfamide; La N-nitroso,N-2chloroethyl,N',N' dicyclohexylsulfamide et la N-nitroso,N-2chloroethyl,N',N' cyclohexylsulfamide [2], et les résultats de ces tests montrent que ces composés ont une activité encostatique particulièrement encourageante sur les deux types de cancer (cancer du poumon et du sein). Ces mêmes tests ont été faits avec le **RFCNU** utilisé actuellement en clinique et la comparaison des résultats avec celle des CENSs montrent que ces derniers sont 10 fois plus active. C'est pour cette raison que nous sommes intéressés de ce type d'agents alkylants (CENS) [2].

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Thèse de Doctorat Chimie Moléculaire Université Montpellier II, Science et Technique, Juin 1994.
- [2] Abdaoui, M.; Dewinter, G.; Morere, A.; Montero, J.L, *Biorg, Med. Chem.* Vol. 4, N° 8, 1227-1235, 1996.
- [3] Mekki, K.; Dhaoui, N.; Abdaoui, M.; Winum, J.-Y.; Montero, J.-L, *European journal of medicinal Chemistry*, 39, 79-84, 2004.
- [4] Dewinter, G.; Abdaoui, M.; Regainia, Z.; Montero, J.-L, *Tetrahedron*. 52, 14217-14224, 1996.
- [5] Abdaoui, M.; Dewinter, G.; Montero, J.-L, *Tetrahedron Lett.*37, 5695-5698, 1996.

Troisième Partie

Résultats et Discussions

III.1. Objectifs:

La modélisation moléculaire est une méthode, de construction, de visualisation, de manipulation, d'analyse et de calcul des structures moléculaires. Ces dernières peuvent être obtenus par constructions à partir d'éléments choisis dans une bibliothèque de programme ou elles sont extraites d'une banque de données ou dans d'autres cas, elles sont construites à partir des données expérimentales (RX ou RMN)[1].

Pour passer d'un model initial au model final, il faut franchir plusieurs étapes d'optimisations faisant appel à différentes techniques de calculs, de mécanique moléculaire, dynamique moléculaire ou de la mécanique quantique. Ces techniques reposent sur l'emploi de différents logiciels, permettant de faire des calculs d'énergie, des optimisations, de simulations des mouvements moléculaires, de calculer les propriétés physico-chimiques (moment dipolaire, l'enthalpie de formation,...) à l'aide des ordinateurs puissants [1].

Dans notre travail, nous avons appliqué les techniques de la modélisation moléculaire sur les quatre chloroethylnitrososulfamides (CENS) pour:

- 1-Calculer leurs énergies stériques
- 2-Determiner leurs stabilité relative
- 3- L'étude de l'effet du solvant sur leurs stabilités
- 4-Prédire quelques propriétés physiques.

III.2. Construction et visualisation de la structure des CENSs:

La construction des molécules CENSs se fait dans l'interface du logiciel HyperChem version 6.0 à partir d'éléments choisis dans la base de données. Après avoir construit ces structures, nous avons utilisés l'outil " Build" implanté dans ce logiciel pour passer de la structure 2D à 3D (Fig III-1).

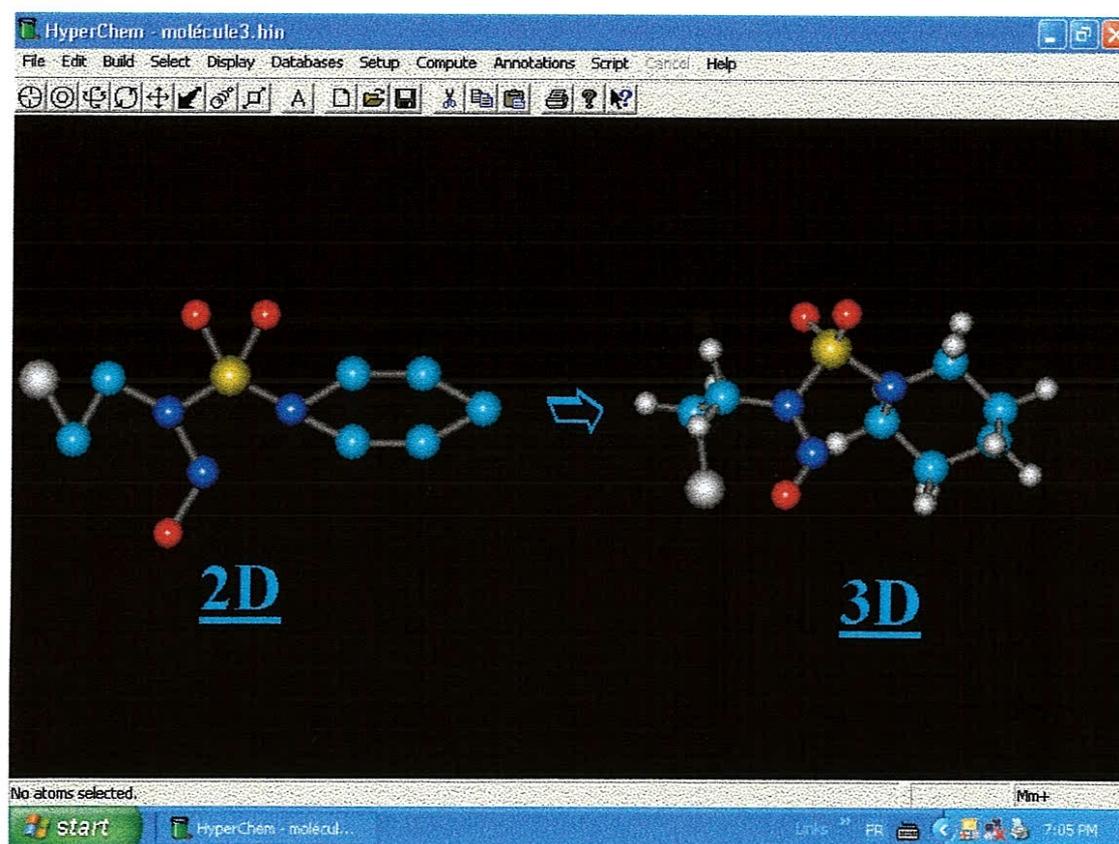


Fig III-1: Construction de la structure moléculaire par l'hyperchem

Les composés aux quels nous nous sommes intéressés sont les 2-Chloroethylnitrososulfamides (CENS) issus d'amines secondaires et d'acide aminé, ils sont présentés dans la (Fig III-2).

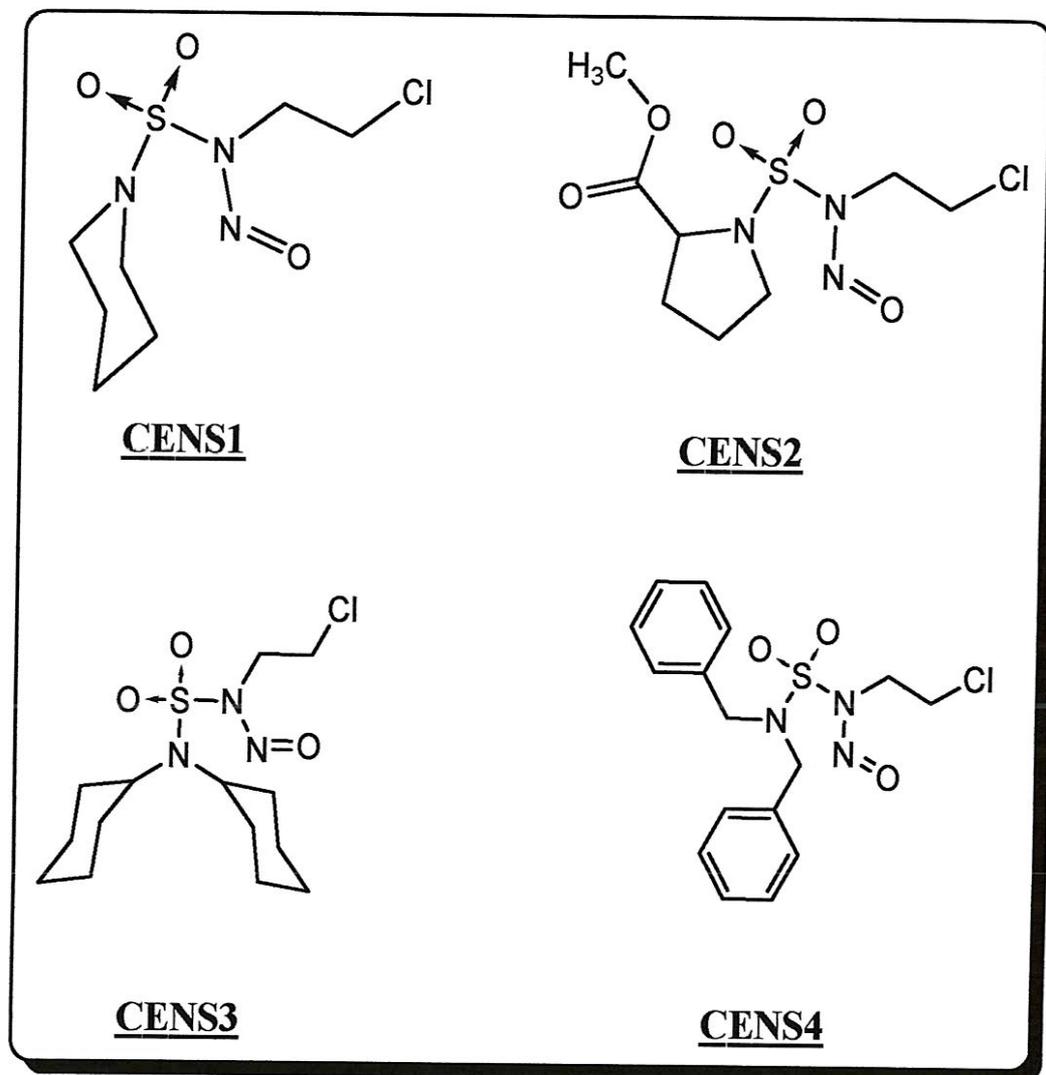


Fig III-2: Structure moléculaire des quatre CENSs

Tels que:

CENS1: N-Nitroso, N-(2-Chloroethyl), N^o - sulfamoylpiperidyne

CENS2: N-Nitroso, N-(2-Chloroethyl), N^o - sulfamoylprolinate

CENS3: N-Nitroso, N-(2-Chloroethyl), N^o - dicyclohexylsulfamide

CENS4: N-Nitroso, N-(2-Chloroethyl), N^o - dibenzylsulfamide

Ces quatre composés (CENS1, CENS2, CENS3, CENS4) sont désignés en 3D par le logiciel Hyperchem version 6.0 (Fig III-3).

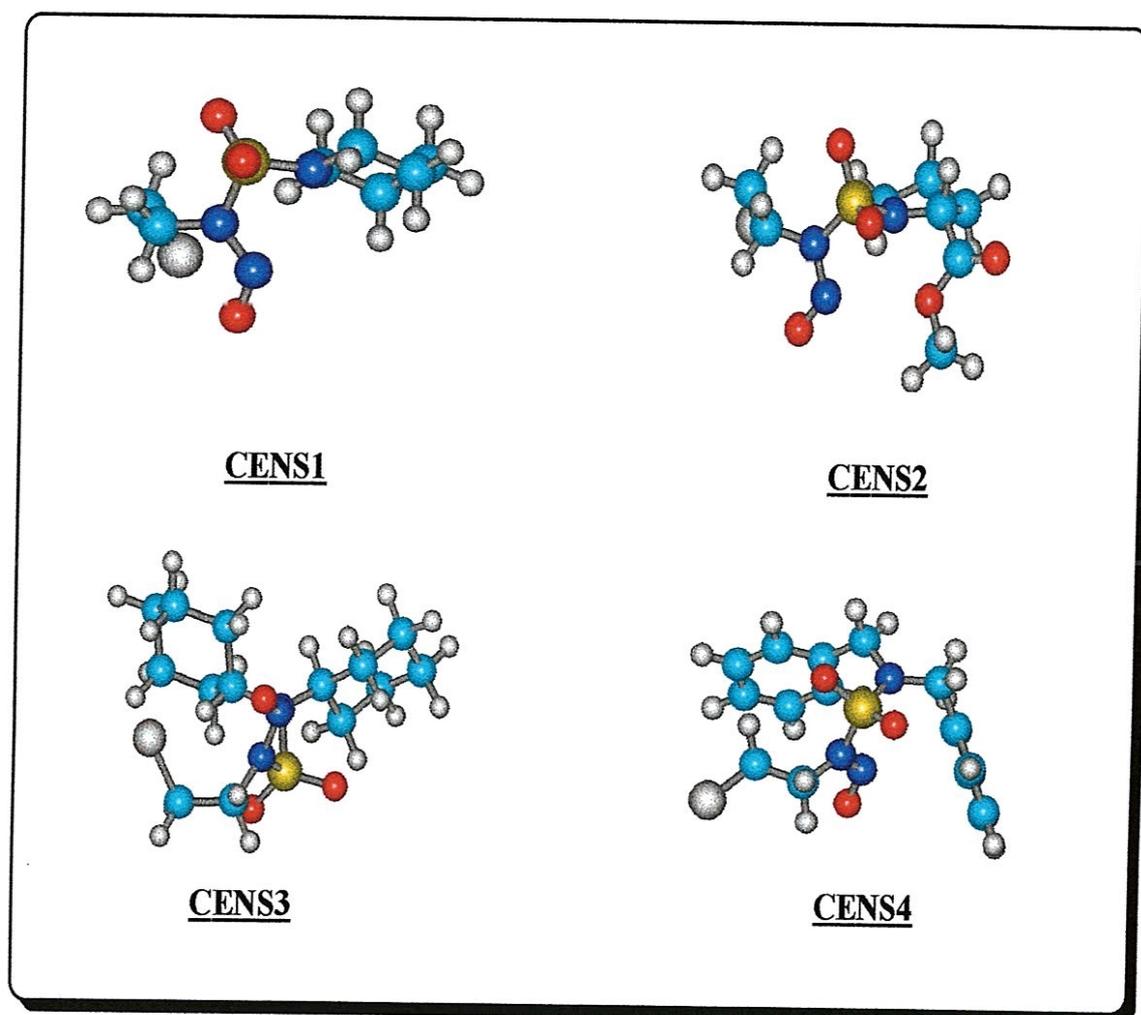


Fig III-3 : Structures moléculaires en 3D des quatre CENSs

La structure initiale joue un grand rôle dans l'optimisation [2], c'est pour cette raison qu'on a imposé des contraintes:

- 1-Le cyclohexyl dans le **CENS3** est en conformation chaise.
- 2-Les substituants dans le **CENS 2** sont en conformation **trans**.
- 3-Tous les CENS possèdent une structure trans (entre **NO** et **SO2**).

III .3. Détermination de la stabilité des CENSs:

Dans notre travail nous avons étudié la stabilité des quatre CENSs dans le vide. Deux types de méthodes ont été employés pour approcher la conformation la plus stable des CENSs.

Notons ici que dans tout ce travail on a utilisé le logiciel « **Hyperchem** » version 6.0 sous Windows XP. "**Polack –Ribiere**" est l'algorithme utilisé dans la minimisation par la méthode empirique: la mécanique moléculaire avec un champ de force MM+. Le RMS choisit est de 0.01 et une constante diélectrique $\epsilon = 1.5$.

Pour les méthodes semi-empirique et Ab-Initio on utilise le même logiciel avec l'algorithme utilisé avant en plus, celui de "**Eingenvector Following**" avec un RMS aussi 0.01 pour affiner les résultats.

La recherche conformationnelle à d'abord été réalisée en mécanique moléculaire (MM) en utilisant le champ de force MM+ puis à l'aide des méthodes quantiques semi – empirique (PM3, AM1). Ces deux méthodes réduisent le coût de calcul par réduction du nombre des intégrales des deux électrons qui sont nécessaire pour construire la matrice de Fock [3].

III.3.1. Utilisation de la MM:

III.3.1.1. la procédure [4]:

En premier temps, dans la recherche de la stabilité des CENSs par la mécanique moléculaire (MM), dont les molécules sont illustrées ci-dessus (FigIII-2) on calcule le point singulier, puis les molécules sont optimisées dans le vide en utilisant le champ de force MM+ en variant au hasard quelques paramètres, comme les angles de flexion ou les angles dièdre.

Cette technique « optimisation géométrique » détermine en général le point stationnaire le plus près de la géométrie traitée.

Les résultats sont analysés et chaque conformère est relié à sa position qui correspond à l'énergie calculée. La comparaison entre ces conformères nous permettant d'obtenir la conformation la plus stable qui correspond à l'énergie la plus basse. La recherche de cette dernière peut donner trois position possible : minimum global, minimum local et le point de selle. Pour différencier entre ces trois types il faut calculer la fréquence de la géométrie optimisée. Ce calcul est rendu possible grâce aux méthodes quantique semi-empirique (S.E) ou Ab-Initio qui nous permettant de dégager tout un ensemble d'information: les fréquences, les intensités, les modes normaux correspondants et diverses propriétés.

Les fréquences imaginaires définissent le type du point stationnaire auquel correspond la structure moléculaire donnée et les fréquences positives correspondent au minimum global. Ces fréquences vont nous aider à prédire la structure d'équilibre qui est responsable de plusieurs propriétés de la molécule, de sa réactivité et même de son activité biologique.

Une fois obtenue toutes les énergies internes de chaque variation, nous représentons sur un graphique les énergies des quatre CENSs en fonction de l'angle de flexion (pris comme un exemple) O-N-N (Fig III-4, Fig III-5, Fig III-6, Fig III-7).

Nous obtenons, d'après ces graphes plusieurs minima locaux. Ceci est vérifié par le calcul de fréquence qui a fournis 5 fréquences imaginaires.

Nous avons effectué de nouvelles optimisations de géométrie et cette fois-ci nous avons effectués d'une manière aléatoire, une recherche automatique basée avec l'algorithme Metopolis-Monte Carlo (en utilisant l'outil : "Conformational Search" qui est implanté dans le logiciel). Une série de grande variation de tous les angles dièdres ont été effectuées à partir de la structure finale obtenue dans la première étape (variations des angles de valences). Ceci nous permet d'explorer toute la surface de potentiel en traversant différentes barrières d'énergie. Enfin on réoptimise la structure obtenue pour avoir le minimum recherché. Plus le nombre de calcul est grand, plus le résultat est fiable.

Le calcul final de fréquence n'a mis en évidence aucune valeur imaginaire donc nous avons réussi à obtenir le minimum global qui présente la conformation la plus stable.

III.3.1.2. Résultats de la mécanique moléculaire:

Comme on l'a déjà signalé dans la procédure, nous avons présenté la variation de l'énergie stérique en fonction de l'angle de flexion O-N-N (Fig III-4, Fig III-5, Fig III-6, Fig III-7).

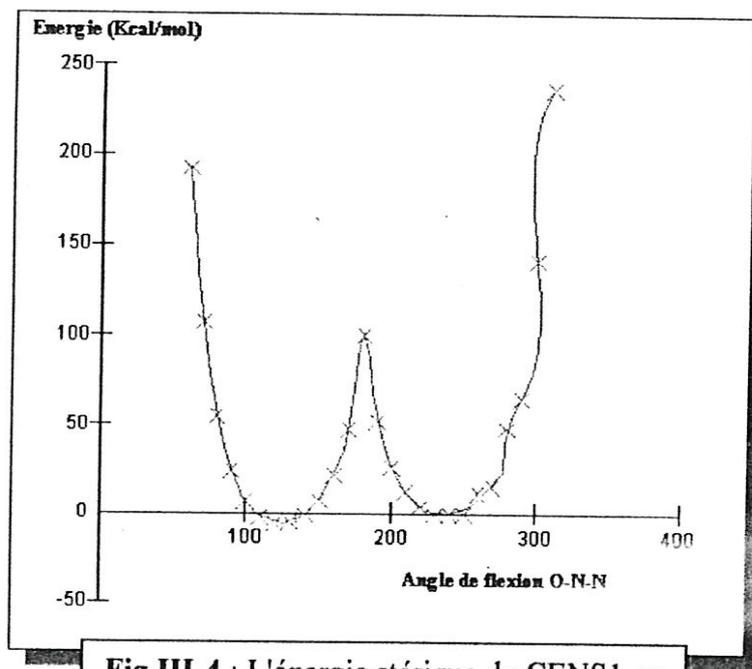


Fig III-4 : L'énergie stérique du CENS1 en fonction de l'angle de flexion O-N-N

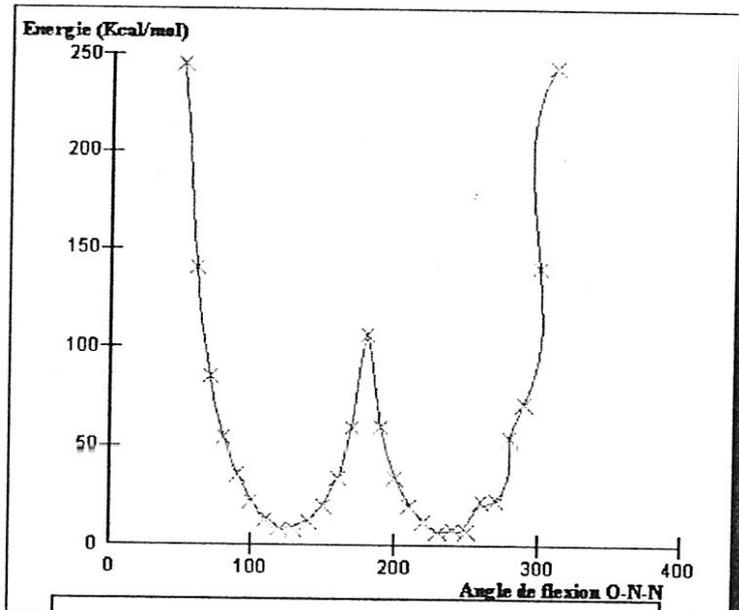


Fig III-5: L'énergie stérique du CENS2 en fonction de l'angle de flexion O-N-N

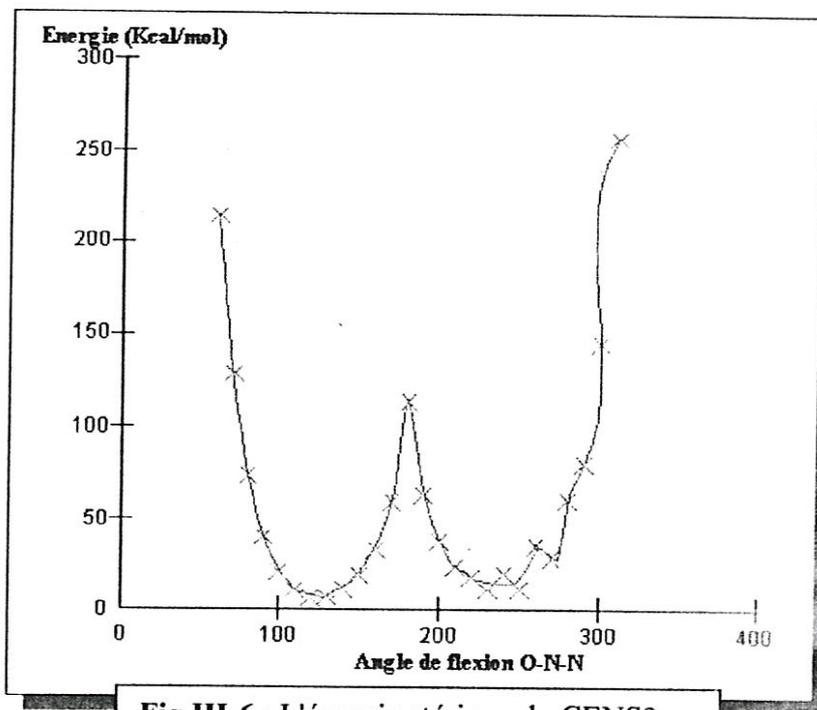
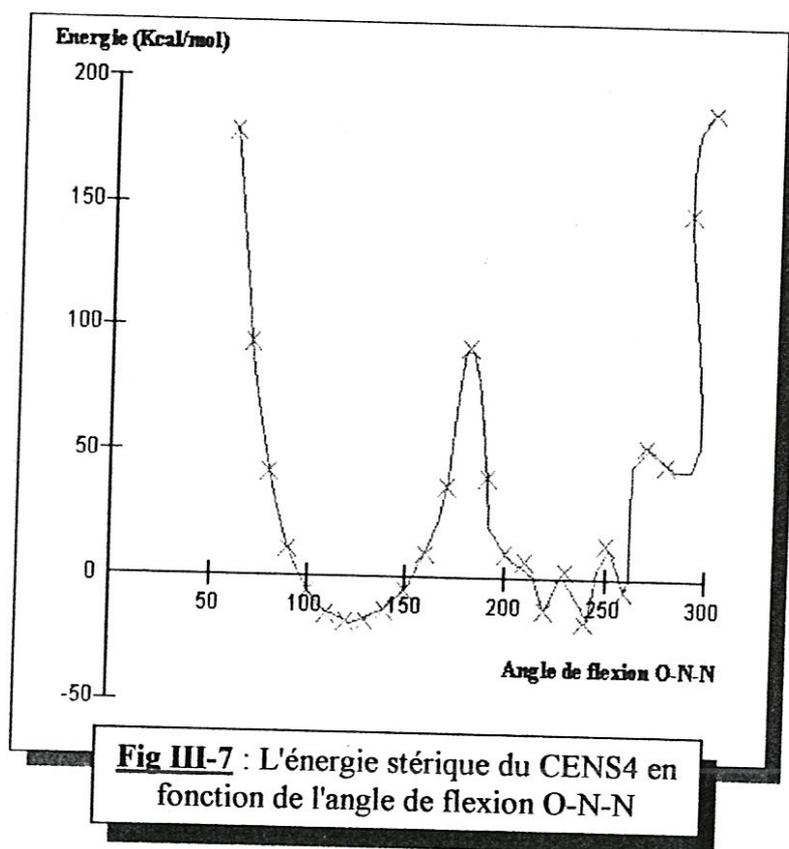


Fig III-6 : L'énergie stérique du CENS3 en fonction de l'angle de flexion O-N-N



D'après ces graphes, nous avons obtenus plusieurs minima locaux, mais on n'a pas pu localiser le minimum global, ceci est vérifié par les calculs des fréquences. On peut constater que l'influence de l'angle de flexion sur l'énergie totale n'est pas le paramètre qui est responsable pour déterminer le minimum global. C'est pour cette raison qu'on a choisit l'angle de torsion O-N-N-S et on a réoptimisée les structures obtenues pour localiser le minimum global. On représente les valeurs de l'énergie stérique en fonction de cet angle sur les graphes suivants:

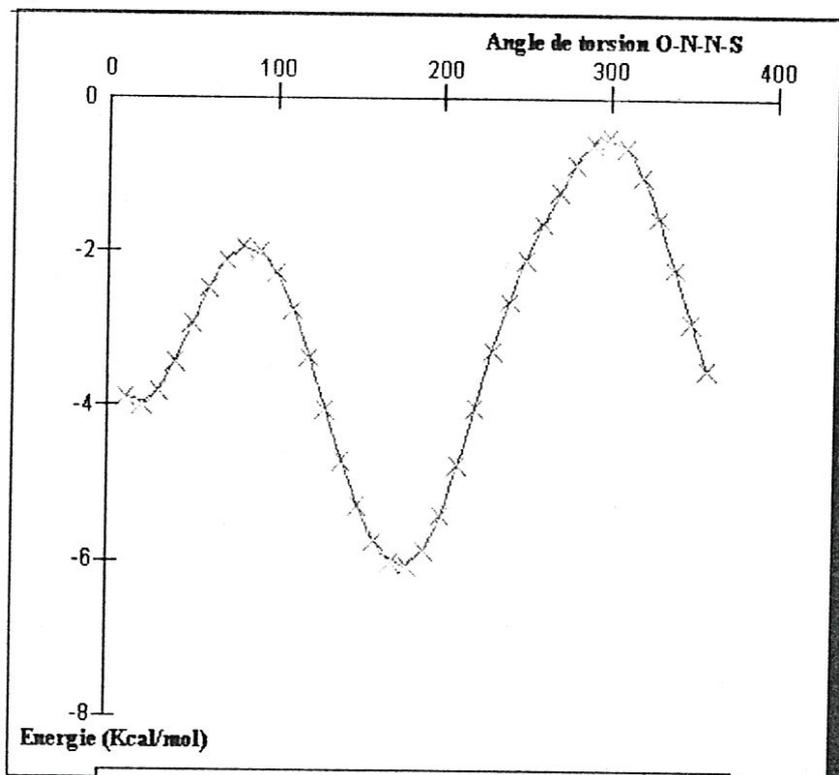


Fig III- 8: l'énergie stérique du CENS1 en fonction de l'angle de torsion O-N-N-S

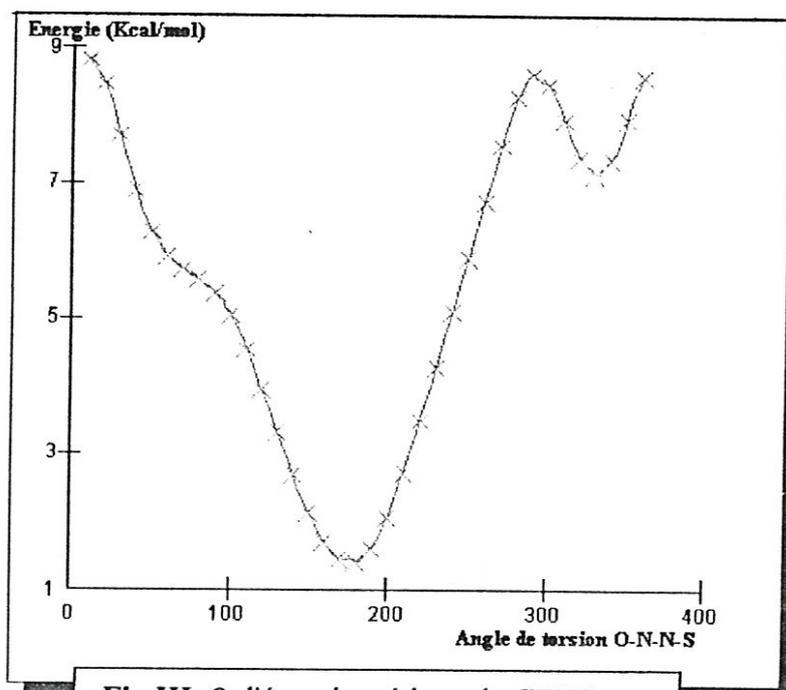


Fig III- 9: l'énergie stérique du CENS2 en fonction de l'angle de torsion O-N-N-S

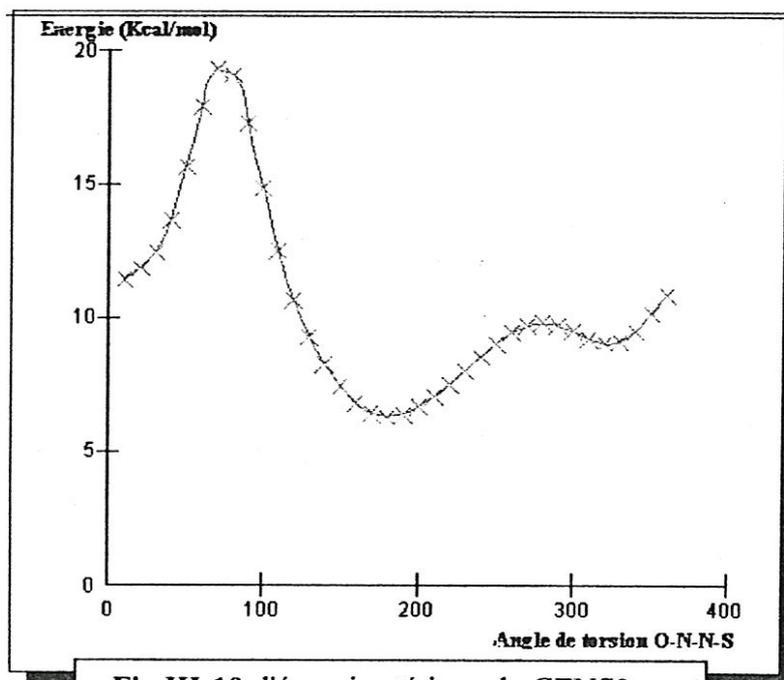


Fig III-10: l'énergie stérique du CENS3 en fonction de l'angle de torsion O-N-N-S

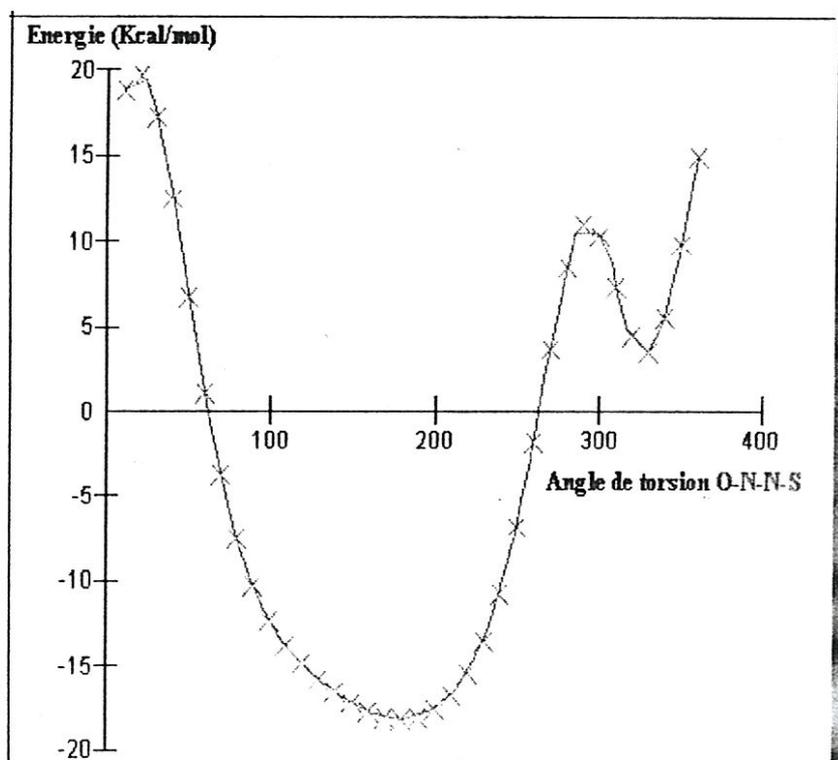


Fig III- 11: l'énergie stérique du CENS4 en fonction de l'angle de torsion O-N-N-S

Le Tableau1 représente les énergies des minimums globaux obtenus pour les quatre conformations les plus stables des quatre CENSs:

Tableau 1: L'énergie stérique (Kcal/mol) du minimum global des quatre CENSs: CENS1, CENS2, CENS3, CENS4 obtenue par MM.

Type d'énergie	CENS1	CENS2	CENS3	CENS4
Liaison	0.771	0.847	1.856	0.824
Flexion	4.112	<u>10.022</u>	6.039	4.225
Torsion	-2.954	-0.814	2.564	<u>-14.435</u>
V.D.W	6.234	4.604	7.723	5.371
Déformation	0.12690	-0.108	0.374	0.137
Electro-stat	-14.373	-13.218	-13.925	-14.436
Totale	-6.070	1.382	6.282	-18.313

III.3.1.3. Discussion des résultats de la MM:

Les calculs de la mécanique moléculaire ont révélé de nombreuses conformations des quatre CENSs, mais seule une conformation entre elles pour chaque CENS s'observe à la fin du calcul. Cette conformation finale est la structure la plus stable (Fig III- 12).

Nous remarquons d'après la Fig III-12 que la structure obtenue par la MM pour les quatre CENSs est la structure trans (SO2 et N-N-O).

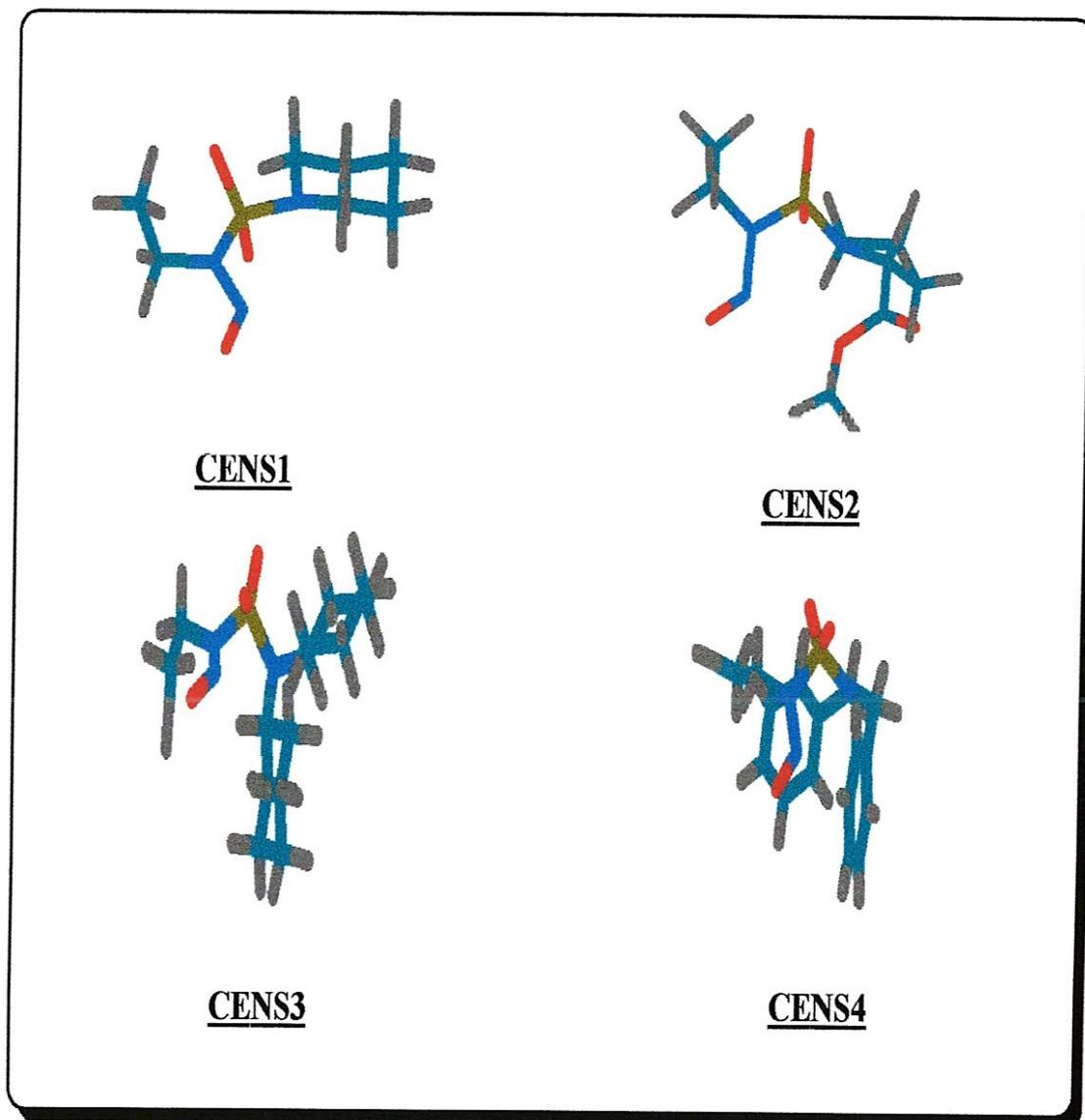


Fig III-12: Structure du minimal global des quatre CENSs

A cause du nombre différent de chaque molécule et comme on l'a déjà signaler dans la partie théorique (Page 07), il est impossible de comparer les énergies des structures moléculaires obtenues. Notre discussion donc se portera sur l'analyse des différentes composantes calculées de l'énergie (contribution de l'énergie de liaison, l'énergie de déformation,...) de la structure obtenue.

Nous pouvons remarquer d'après le tableau 1, que les contributions de l'énergie de liaison et de déformation ont une faible influence sur l'énergie stérique, ceci est dû au fait qu'il faut beaucoup plus d'énergie pour déformer une liaison ou angle de déformation. Elles sont négligeables devant l'énergie des atomes non liés « électrostatique » à cause des fortes interactions entre les charges atomiques des atomes qui constituent les CENSs, ce qui nous permet de dire que la stabilité du CENS4 est liée aux contributions de l'énergie de torsion et électrostatiques, ceci peut être expliqué par les répulsions électrostatiques entre les deux cycles benzyliques, donc la minimisation va intervenir sur l'angle dièdre formé par les deux cycles et provoquer une augmentation de l'énergie de torsion.

Nous pouvons remarquer aussi que la valeur de l'énergie de flexion dans le CENS2 est très remarquable par rapport aux autres CENSs, ceci peut être expliqué par la présence du radical ($R = (CH_2)_3CHCOOCH_3$) qui rend le composé plus flexible.

En conclusion, la minimisation par la mécanique moléculaire nous a permis d'avoir l'énergie la plus basse de la structure traitée des quatre CENSs dans un temps très court.

Les résultats obtenus par cette méthode montrent que la structure anti est la plus stable. Et comme nous le savons, l'inconvénient fondamental de cette méthode est que le processus mathématique de minimisation de l'énergie de contrainte moléculaire ne permet pas d'obtenir l'énergie la plus basse mais le minimum local proche de la structure initiale fournie par l'utilisateur [5]. C'est pour cette raison qu'on a décidé d'étudier la stabilité relative des quatre CENSs en utilisant la même méthode précédente.

Etude de la stabilité relative des quatre CENSs par la MM :

Les résultats sont présentés dans le tableau 2.

Résultats et discussions:

Tableau 2: Les différentes contributions des deux conformations anti et syn.

	Type de l'énergie	Anti	Syn	Δ (syn-anti)
CENS1	Liaison	0.771	0.743	-0.027
	Flexion	4.112	4.351	0.238
	Torsion	-2.954	-2.854	0.101
	V.D.W	6.234	6.535	0.299
	Déformation	0.126	0.111	-0.016
	Electro-stat	-14.359	-14.321	0.037
	Totale	-6.074	-5.435	0.638
CENS2	Liaison	0.847	0.851	0.003
	Flexion	10.022	10.525	0.503
	Torsion	-0.814	-1.313	0.499
	V.D.W	4.604	5.227	0.622
	Déformation	-0.108	-0.123	-0.015
	Electro-stat	-13.218	-13.071	0.148
	Totale	1.382	2.338	0.955
CENS3	Liaison	1.859	1.842	-0.014
	Flexion	6.039	6.551	0.511
	Torsion	2.564	2.444	-0.121
	V.D.W	7.723	8.124	0.401
	Déformation	0.374	0.386	0.012
	Electro-stat	-13.925	-13.857	0.068
	Totale	6.289	6.436	0.147
CENS4	Liaison	0.824	0.938	0.113
	Flexion	4.225	6.3111	<u>2.086</u>
	Torsion	-14.435	-14.519	-0.084
	V.D.W	5.371	6.989	<u>1.618</u>
	Déformation	0.137	0.132	-0.005
	Electro-stat	-14.436	-14.404	0.032
	Totale	-18.313	-14.553	3.760

Les résultats obtenus à l'aide du logiciel hyperchem utilisant le champ de force MM+ montrent que le anti est le diastéromère le plus stable avec une différence environ 0.638 kcal/mole pour le CENS1, 0.955 kcal/mole pour le CENS2, 0.147 kcal/mole pour le CENS3 et 3.760 kcal/mole pour le CENS4. La variation entre l'état anti et syn pour le CENS3 est la plus petite par rapport aux trois autres CENSs.

Aussi les différentes contributions énergétiques liantes et non liantes pour tout les quatre CENSs varient faiblement sauf pour le CENS4, on remarque que la variation entre l'état syn et anti pour les énergies de V.D.W et de flexion sont très remarquable et ceci est peut être expliqué par les interactions entre le fragment (N-N-O) et les radicaux R₁ et R₂.

Pour deux structures présentant une différence d'énergie ΔE , on admet que [6]:

- $\Delta E > 2$ kcal/mole \longrightarrow Une seule structure existe
- $1 \text{ kcal/mole} < \Delta E < 2$ kcal/mole \longrightarrow Les deux structures existent dans les deux proportions 70-80 / 30-20.
- $\Delta E < 2$ kcal/mole \longrightarrow Les deux structures sont en quantité égale.

Donc, on peut dire que pour le CENS1 et CENS3 les deux structures (anti et syn) sont en quantité égale. Pour le CENS4 la structure anti est la seule structure qui existe et pour le CENS2 et si on est sous contrôle thermodynamique, les calculs indiquent que la structure est la structure majoritaire dans un mélange de proportion 80/20.

En conclusion, la structure anti est la structure la plus stable pour tous les quatre CENSs

III.3.2. Utilisations des méthodes SE:

Dans cette partie nous avons utilisé la méthodes semi-empirique avec les deux Hamiltoniens: AM1 [2, 7] et PM3 [3, 8] implanté dans le même logiciel (Hyperchem 6.0) et on a utilisé la structure optimisée par la MM comme structure de départ.

Le choix de ces deux méthodes est justifié par le faite qu'ils donnent généralement des résultats très fiables qui se comparent avec les résultats expérimentaux [9].

L'énergie calculée par ce type de méthode s'appelle: «binding energy», elle exprime l'énergie responsable de la séparation d'un atome à partir de la molécule. Elle nous permet d'avoir une idée sur la stabilité des molécules et leur possibilité de décomposition.

Ces méthodes sont utilisées pour calculer les propriétés comme l'enthalpie de formation et le moment dipolaire.

Les résultats de ces calcules sont rassemblés dans le tableau 3 :

III.3.2.1. Résultats des méthodes semi-empiriques:

Tableau3 : L'énergie de binding des CENS1, CENS2, CENS3, CENS4 et leurs enthalpies libres et les moments dipolaires obtenus par calcul semi-empirique (PM3, AM1).

		CENS1	CENS2	CENS3	CENS4
PM3	E_b	-2611.166	-2972.178	-4455.256	-4291.156
	ΔH_f	-72.442	-143.470	-96.263	-6.013
	D	2.998	4.275	3.225	3.651
AM1	E_b	-2626.291	-2983.414	-4475.773	-4300.062
	ΔH_f	-78.566	-154.791	-117.235	-14.912
	D	2.765	3.962	2.443	4.139

Tels que: E_b : l'énergie binding (k cal/mol)
 D: le moment dipolaire (Debye)
 ΔH_f : l'enthalpie de formation (Kcal/ mol).

III.3.2.2. Discussion des résultats des méthodes semi-empiriques:

On obtient toujours la conformation trans comme la conformation la plus stable. D'après les énergies calculées par les deux méthodes nous pouvons dégager les constatations suivantes:

- ❖ le composé le plus stable est CENS3. Il présente l'énergie la plus petite, donc, sa décomposition (ou réagir avec un autre composé) sera difficile.

Pour cela deux méthodes essentielles ont été utilisées:

- 1- semi empirique
- 2-Ab-Initio

III.4.1. Par les Méthodes semi-empirique :

Les méthodes employées sont :

- Model austin1 (AM1).
- Méthode paramétrique3 (PM3).

La géométrie initiale des quatre CENSs a été déjà minimisée par la MM et utilisé comme notre point de départ. À partir de la structure **anti** on construit les structures **syn** et **ET** (Pour l'état de transition, l'angle N-N-O est égale 180° et pour **syn** on fait une rotation de 180° de l'angle N-N-O dans l'état **anti**) (Fig III-14). On réalise l'optimisation de la structure **syn** avec le même champ de force; MM+.

Ensuite les fréquences sont calculées pour les structures obtenues pour confirmer qu'ils ont des minima vraies ou des états de transitions.

III.4.1.1. Résultats et discussions les méthodes semi-empiriques:

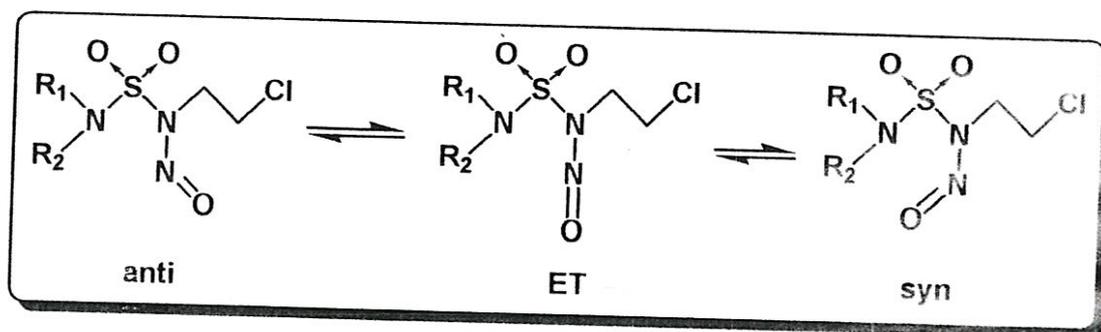


Fig III-14: les structures: anti, syn et ET des CENSs

Les résultats obtenus sont représentés dans le tableau 4.

Tableau 4: L'énergie relative (Kcal/mol) des différentes conformations anti, syn et ET des composés: CENS1, CENS2, CENS3, CENS4 obtenus par les calculs semi-empirique (PM3 et AM1)

		CENS1	CENS2	CENS3	CENS4
PM3	Anti	-2611.166	-2972.178	-4455.256	-4291.156
	Syn	-2609.039	-2971.424	-4453.519	-4288.289
	ET	2533.509	-2912.033	-4396.702	-4231.334
	ΔE (Anti-Syn)	2.07000	0.75000	1.73000	5.27000
AM1	Anti	-2626.291	-2983.414	-4475.773	-4300.062
	Syn	-2620.866	-2977.0002	-4471.331	-4288.289
	ET	-2523.174	-2973.0527	<u>??????</u>	-4231.334
	ΔE (Anti-Syn)	6.251000	6.412000	4.44000	5.27000

Tels que: ET: état de transition.

1-Les résultats des deux méthodes AM1 et PM3 montrent que la structure anti est la structure la plus stable.

2-Le calcul des nombres de fréquences par la méthode AM1 de l'état de transition du CENS3 a donné, d'une part trois valeurs imaginaires, ce qui exclut que l'état obtenu est un état de transition, et d'une autre part on a constaté que la contrainte imposé à l'angle N-O-N (180°) n'est pas respecté et que celle-ci change pendant l'optimisation. On peut déduire que AM1 ne permet pas de localiser l'état de transition du CENS3.

3-la structure anti est plus stable que la structure syn par la méthode PM3 avec une différence d'énergie d'environ 2.07 kcal/mol pour CENS1, 0.75 kcal/mol pour CENS2, 1.7 kcal/mol pour CENS3 et 2.8kcal/mol pour CENS4. L'énergie relative entre syn et anti

du CENS2 est plus petite que celle des CENS1, CENS3 et CENS4 d'environ 1-3 kcal/mol. Cette différence est due à une plus grande stabilité de la structure syn dans le CENS2.

3- L'énergie de la structure de l'état de transition est plus grande que la structure anti par : 77.5 kcal/mol pour CENS1, 60 kcal/mol pour CENS3, 58 kcal/mol pour CENS3 et 59 kcal/mol pour CENS4 par la méthode PM3 (elle est entre 1-18kcal/mol). Par contre par la méthode AM1 la différence est très différente par exemple: entre le CENS1 et le CENS2 la différence est environ 20- 90 kcal/mol. Ceci peut être dû à la différence entre les approximations utilisées dans chaque méthode.

La différence énergétique entre anti et syn ne dépasse pas les 10 kcal/mol. Nous avons trouvé cette différence assez petite pour trancher sur la stabilité des rotac-conformères. Nous avons pensé utiliser pour confirmer cet ordre de stabilité la méthode Ab-Initio, méthode très puissante pour la détermination des états de transition.

Malgré le nombre d'atomes élevé dans la molécule du CENS, nous avons opté comme même pour l'utilisation de la méthode Ab-Initio pour déterminer l'état de transition et ceci malgré les difficultés engendrés (Plusieurs semaines de calculs, coupures électriques, capacité des ordinateurs, difficultés de convergence....).

III.4.2. Par la méthode Ab-Initio:

L'étude de la stabilité relative entre le syn, anti et l'état de transition (ET) des quatre CENSs a été réalisée par la méthode RHF/STO-3G [11, 12, 13, 14] en utilisant la même procédure dans les méthodes semi empirique.

Les résultats obtenus sont présentés dans les tableaux 5.

Tableau 5: Les valeurs de l'énergie relatives (kcal/ mol) des structures: anti, syn et ET des quatre CENSs

	CENS1	CENS2	CENS3	CENS4
E (anti)	-941384.75	-1057519.50	-1110126.50	-1154040.75
E (syn)	-941386.78	-1057521.00	-1110126.67	-1154045.37
E (ET)	-941300.25	-1057434.37	-1110041.50	-1153959.62
ΔE (syn-anti)	2.03	1.50	0.17	4.62
ΔE (ET-syn)	84.53	86.63	85.17	85.74

III.4.2.1. Discussions:

Le tableau 5 présente les valeurs de l'énergie relative des structures anti, syn et ET des quatre CENSs.

Toutes les structures de l'énergie minimale présentent une symétrie C_1 .

Nous remarquons d'après le tableau 5 que la conformation la plus stable pour tout les quatre CENSs est la structure syn. La différence entre la structure anti et syn de l'énergie relative est 2.03 kcal/mol pour le CENS1, 1.50 kcal/mol pour le CENS2, 0.17 kcal/mol pour le CENS3 et 4.62 kcal/mol pour le CENS4. Donc l'énergie relative entre le syn et l'anti du CENS3 est la plus petite que celle des CENS1, 2 et 4 avec une variation de 1.33-4.5kcal/mol.

Cette différence est peut être expliquée par l'instabilité de ces CENSs à cause de l'encombrement stérique et aussi à cause de la stabilité du **R** (deux cycles en conformation chaise) du CENS3. L'énergie de l'ET est plus grande que celle de la structure syn par: 84.53 kcal/mol pour le CENS1, 86.63 pour le CENS2, 85.176 pour le CENS3 et 85.74 pour le CENS4.

Le tableau 6 présente les paramètres structuraux de l'état syn, anti et l'ET des quatre CENSs CENS1, CENS2, CENS3 et CENS4 obtenus par la méthode STO-3G.

Tableau 6: Les longueurs de liaisons (Å) et les angles de valence (°) des structures anti, syn et ET des quatre CENSs obtenus par la méthode RHF/STO-3G.

		N-N	N-O	N-S	N-N-S	N-N-O	N-S-N
CENS1	Anti	1.468	1.225	1.767	108.158	111.826	96.467
	Syn	1.316	1.244	2.132	131.903	130.944	91.172
	Et	1.283	1.281	1.839	118.325	175.441	95.190
CENS2	Anti	1.467	1.224	1.767	108.701	111.709	97.567
	Syn	1.462	1.224	11.773	115.616	112.061	97.590
	Et	1.284	1.279	1.841	118.747	176.04	96.971
CENS3	Anti	1.446	1.221	1.761	123.580	111.253	97.730
	Syn	1.458	1.225	1.773	116.425	112.178	97.630
	Et	1.299	1.275	1.850	117.149	173.11	96.152
CENS4	Anti	1.458	1.226	1.767	110.698	111.407	97.353
	Syn	1.465	1.224	1.783	114.701	112.134	98.409
	Et	1.283	1.262	1.823	118.620	174.12	98.034

Les longueurs de liaison N-N, N-O et N-S du CENS4 obtenus par les RX (Doukhane [15]) sont respectivement 1.261, 1.201 et 1.707Å et pour les angles de valence N-N-S et N-N-O sont 119.17° et 115.69°.

Si on compare entre ces valeurs et les valeurs obtenues par RHF/STO-3G on trouve que:

1-La longueur de la liaison N-O de l'état syn est en accord avec cette méthode que celle de l'état anti. Par contre les longueurs N-N, N-S sont loin pour les deux structures.

2-Les angles de valence sont en accord avec l'état syn que l'état anti. Donc on peut dire que la structure syn déterminée par la méthode STO-3G est la structure la plus proche de celle obtenue par les RX.

Dans la structure syn, l'angle N-N-S est grand que ce dans la structure anti par 23° pour le CENS1, 7° pour le, 5° pour le et 4° pour le CENS4. Donc l'instabilité de la structure anti et syn est due à la distorsion de la structure moléculaire.

En conclusion, les structures anti, syn et l'état de transition ont été calculés pour les quatre CENSs. La structure syn est plus stable que la structure anti. Ceci est du à la distorsion de la structure moléculaire de l'isomère anti.

L'énergie de l'état de transition qui connecte les deux structures anti est syn est plus élevée que celle de la structure syn par 85-86 kcal/mol pour les quatre CENSs: CENS1, CENS2 et CENS3 et CENS4.

III.5. l'effet du solvant:

Les propriétés moléculaires et les réactions chimiques varient souvent, considérablement entre la phase gazeuse et la phase en solution. Par exemple les basses conformations peuvent avoir des énergies entièrement différentes dans la phase gazeuse et en solution (ainsi que des différents solvants), les équilibres de conformations peuvent être différents et les réactions peuvent entièrement diverger.

L'HyperChem offre de modéliser le système en solution, il place le soluté dans une cavité à l'intérieur du solvant et à l'aide d'une méthode choisie, il détermine les interactions intermoléculaires entre: Solvant-Soluté. Ces interactions sont responsables de la stabilité de la molécule étudiée.

Pour étudier le comportement des CENSs dans différents solvants, nous avons réalisé une optimisation du système solvant-soluté par la mécanique moléculaire.

Notre étude portera sur la comparaison entre le CENS seul et le CENS dans le système solvant-soluté.

Le processus de simulation de l'effet du solvant est divisé en plusieurs étapes:

La première étape qui consiste à minimiser les composés dans le vide, cette étude a été déjà faite dans la partie (III.3)

La deuxième étape consiste à placer les molécules du soluté (les CENSs) dans une boîte de solvant (l'eau) de dimension 16.16.12 Å³ avec une distance de 2.3 Å entre le solvant et le soluté [16, 17] ce qui va nous donner 78, 77 et 88 molécules d'eau pour les (m1, m2), m3 et m4 successivement.

Pour les autres solvants, on va calculer le nombre des molécules de chacun, pour ceci il faut connaître la densité et la masse moléculaire de chaque solvant, puis on applique la relation suivante [18].

$$n = D \cdot d \cdot N \text{ d'Avogadro } (6.023 \cdot 10^{23}) / m$$

Tels que: n: nombre des molécules du solvant

D: dimension de la boîte (Å³)

d: densité du solvant (g/mol)

m: masse moléculaire du solvant (g/mol)

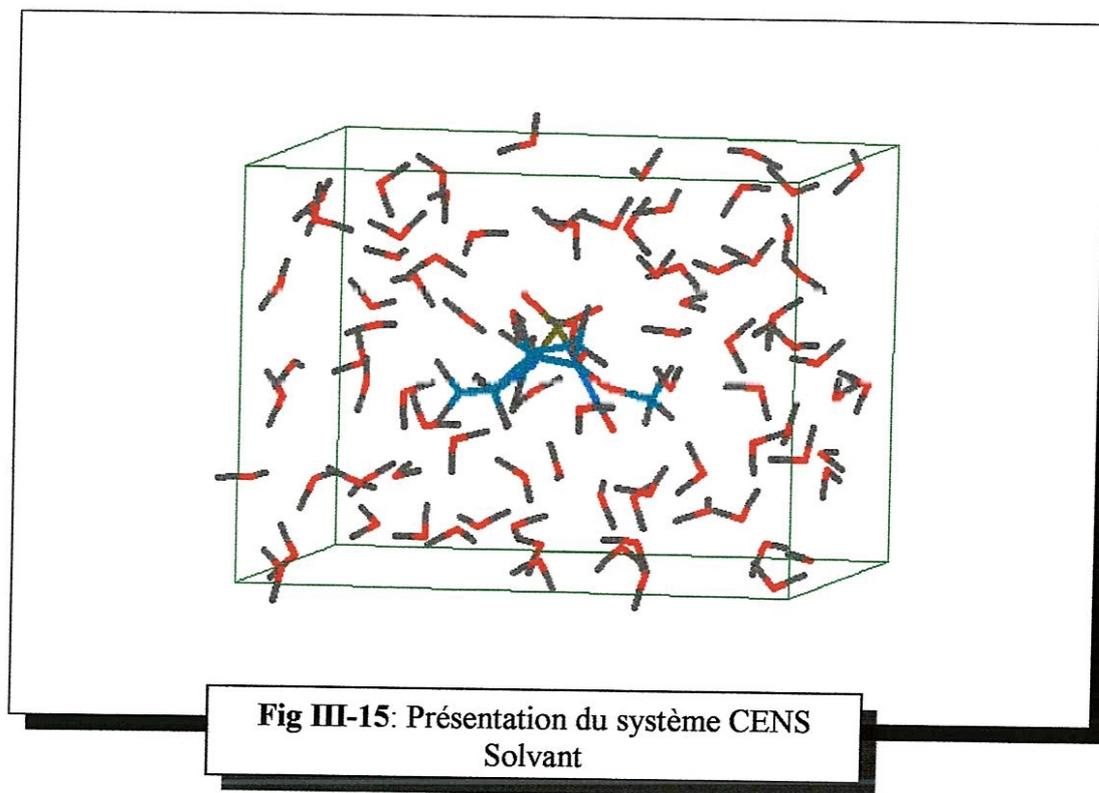
Les solvants qui ont été proposés dans notre étude sont : le méthanol, l'acétonitrile et le DMSO. Ceci est justifié par leurs utilisations préférentielles dans les tests biologiques d'une part et d'autre part en raison de leur miscibilité avec les solutions aqueuses [18].

Rappel: la densité du méthanol, l'acétonitrile et le DMSO sont successivement : 0.79, 0.78, et 1.1.

D'après cette relation on a trouvé : 35 molécules pour l'acétonitrile, 45 pour le méthanol et 26 pour le DMSO.

A cause du nombre différent de molécules de solvant de chaque système solvato-solvant (CENS-solvant), il est impossible de comparer les énergies des structures moléculaires des CENSs dans les différents milieux [19, 20] Donc on va choisir le même nombre de molécule du solvant (26 molécules). De cette manière les énergies des molécules du soluté peuvent se comparer.

La dernière étape consiste à construire le système solvant- soluté (Fig III-15), puis la minimisation de l'énergie est effectuée avec le module "geometry optimisation" du champ de force MM+.



III.5.1. Résultats et discussions:

Les deux tableaux Tableau 7 et 8 présentent successivement les valeurs de l'énergie stérique des CENSs seuls, solvato, et les variations des différentes contributions énergétiques entre les CENSs dans le vide et dans les quatre solvants.

D'après le tableau 7, nous remarquons que les quatre CENSs n'ont pas la même énergie. La conformation du CENS change notablement (Fig III-16). Donc il existe des interactions entre solvant- soluté

Tableau 7: L'énergie stérique (kcal/mol) des quatre CENSs dans différents solvants.

Type de l'énergie	CENS seul	CENS + l'eau	CENS + méthanol	CENS + acétonitrile	CENS + DMSO	
CENS1	Liaison	0.771	0.736	0.694	0.690	0.747
	Flexion	4.112	4.231	4.168	4.096	5.539
	Torsion	-2.954	-2.951	-2.980	-2.636	-1.801
	V.D.W	6.234	-0.777	-4.715	-3.284	-2.415
	Déformation	0.126	0.101	0.071	0.062	0.15
	Electro-stat	-14.359	-23.724	20.396	-22.374	-19.357
	Energie T	-6.074	-22.384	-23.152	-23.446	-17.127
CENS2	Liaison	0.847	0.814	0.848	0.898	0.745
	Flexion	10.022	9.967	10.120	10.035	9.955
	Torsion	-0.814	-0.292	-0.385	-0.479	-0.521
	V.D.W	4.604	0.804	-5.316	-4.868	-5.099
	Déformation	-0.108	-0.153	-0.135	-0.165	-0.238
	Electro-stat	-13.218	-21.677	-18.424	-18.327	-20.074
	Energie T	1.382	-10.481	-13.259	-12.852	-15.185
CENS3	Liaison	1.859	1.926	1.850	1.818	1.692
	Flexion	6.039	6.091	6.061	6.018	7.675
	Torsion	2.564	2.468	2.827	2.861	2.733
	V.D.W	7.723	2.218	-3.117	-1.901	1.197
	Déformation	0.374	0.362	0.341	0.328	0.398
	Electro-stat	-13.925	-20.086	-20.149	-18.626	-19.825
	Energie T	6.289	-5.749	-10.836	-8.192	-4.777
CENS4	Liaison	0.824	0.772	0.877	0.854	0.905
	Flexion	4.225	4.660	6.532	6.581	7.687
	Torsion	-14.435	-14.283	-14.441	-14.530	-14.218
	V.D.W	5.371	0.871	-5.886	-0.677	-8.612
	Déformation	0.137	0.080	0.086	0.075	0.111
	Electro-stat	-14.436	-21.036	-19.058	-19.613	-16.488
	Energie T	-18.313	-28.934	-31.890	-27.309	-30.619

D'après le tableau 8 nous remarquons, que pour les interactions entre atomes liés; l'énergie de liaison, de torsion et de flexion varient faiblement. Cela signifie que les interactions entre solvant et soluté n'ont aucune relation avec ces énergies. Par contre pour les interactions entre les atomes non liés, le changement est très importante. Ceci est peut être dû

aux liaisons d'hydrogène et aux charges des atomes (présence des hétéroatomes).

Tableau 8: les variations des différentes contributions énergétiques des quatre CENS entre les dans le vide et dans le solvant.

Type de l'énergie	Δ (CENS dans l'eau - CENS seul)	Δ (CENS dans mét - CENS seul)	Δ (CENS dans acéto - CENS seul)	Δ (CENS DansDMSO - CENS seul)	
CENS1	Liaison	-0.035	-0.076	-0.081	-0.023
	Flexion	0.118	0.055	-0.016	1.426
	Torsion	0.003	0.025	0.318	1.153
	V.D.W	-7.011	-10.949	-9.518	-8.649
	Déformation	-0.025	-0.055	-0.064	0.033
	Electro-stat	-9.365	-6.037	-8.014	-4.997
	Energie T	-16.31	-17.078	-17.371	-11.053
CENS2	Liaison	-0.032	0.002	0.051	-0.101
	Flexion	-0.054	0.098	0.013	-0.066
	Torsion	0.522	0.428	0.335	0.292
	V.D.W	-3.800	-9.956	-9.473	-9.704
	Déformation	-0.044	-0.026	-0.057	0.084
	Electro-stat	-8.458	-5.205	-5.109	-6.856
	Energie T	-11.86	-14.641	-14.234	-16.568
CENS3	Liaison	0.069	-0.006	-0.038	-0.164
	Flexion	0.051	0.022	-0.021	1.636
	Torsion	-0.096	0.262	-0.297	0.168
	V.D.W	-5.504	-10.840	-9.623	-6.525
	Déformation	-0.008	-0.033	-0.046	0.023
	Electro-stat	-6.161	-6.224	-4.704	-5.899
	Energie T	-12.038	-17.125	-14.481	-11.066
CENS4	Liaison	-0.052	0.531	0.030	0.081
	Flexion	0.435	2.307	2.356	3.462
	Torsion	0.151	0.211	-0.095	0.216
	V.D.W	-4.499	-11.257	-6.048	-13.987
	Déformation	-0.0572	-0.051	-0.061	-0.025
	Electro-stat	-6.629	-4.622	-5.177	-2.051
	Energie T	-10.621	-13.576	-8.998	-12.388

L'énergie de van der Waals varie faiblement dans l'eau que dans les autres solvants. Ceci est dû aux faibles interactions d'attractions et de répulsions entre le solvant et le soluté. Donc on peut dire que les CENSs sont moins stables dans l'eau que dans les autres solvants.

La comparaison entre l'énergie stérique de chaque CENS dans chaque solvant nous permet de déduire, que tout les quatre CENSs sont plus stables dans le méthanol sauf pour le CENS2, ce dernier est plus stable dans le DMSO et ceci est dû aux fortes interactions. Aussi la comparaison entre les interactions électrostatiques des quatre CENS dans les deux solvants polaires : l'eau et le méthanol [21], montre qu'ils sont moins stables électrostatiquement dans le méthanol que dans l'eau. Donc ils sont plus solvates dans le méthanol que dans l'eau.

Nous pouvons passer maintenant à l'étude des géométries obtenues. Si nous observons la Fig III-16, nous remarquons que la structure des quatre CENS à subit un changement. Ceci est dû aux différentes interactions entre soluté solvant. Le changement de la structure va influencé sur les propriétés physico-chimique de ces composes.

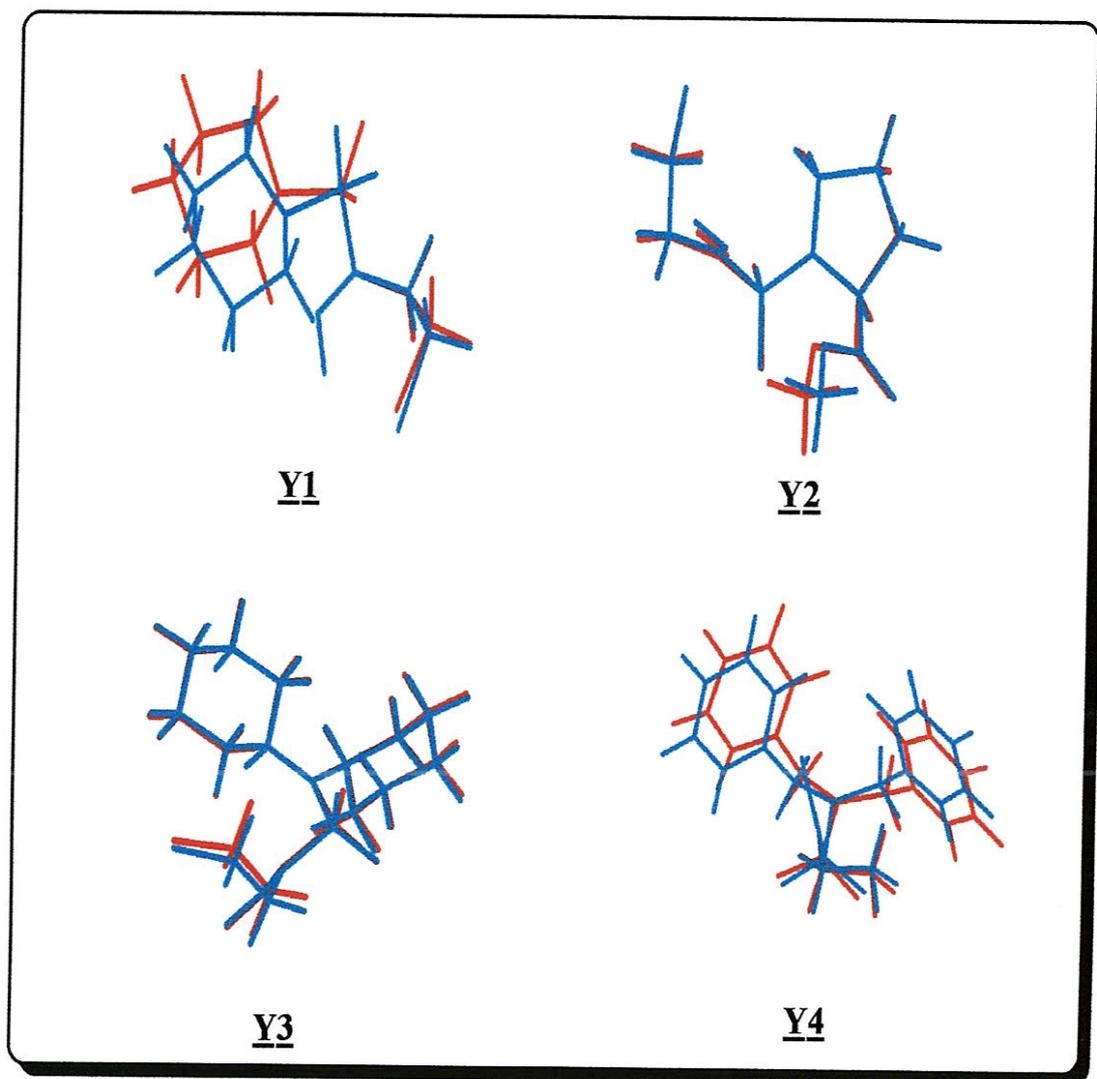


Fig III- 16 : Structures superposées des quatre CENSs

Tels que:

*Y1, Y2, Y3, Y4 sont respectivement les molécules superposées des quatre CENSs: CENS1, CENS2, CENS3, CENS4.

* La molécule rouge c'est le CENS dans le solvant (méthanol) et la bleue c'est le CENS dans le vide.

En conclusion, à partir des résultats obtenus on peut relever que :

- ❖ les principales interactions moléculaires du type solvant-soluté sont les interactions électrostatiques et de V.D.W et que les quatre CENSs manifestent une grande stabilité dans le méthanol que dans les autres solvants.

- ❖ Ils sont plus solvatés dans le méthanol que dans l'eau.

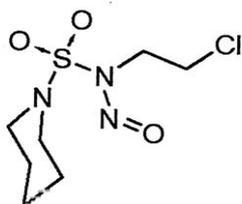
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] J. CHEM. Educ. 69, 533-535 (1992).
- [2] Ingrid, M.; JoséA. Prieto.; Marilyn, G.; Using Molecular in the Organic Chemistry course for majors, Chem. Educator, Vol 7, N°. 5, 2002.
- [3] Jensen, Frank, Introduction to Computational Chemistry, Copyright 1999, Jhon Wiley and Sons Ltd.
- [4] Hyperchem Rlease5.0 for Windows, Getting Started Manua, Hypercube, Inc, Octobre 1996.
- [5] Choplain, F.; L'ordinateur en Chimie, Pour la Science, 50-58, Novembre, 1985.
- [6] <http://.u-psud.fr/orsav/formations/maitriseschimie.nsf/mmcours.htm>.
- [7] John Wiley and Sons, Semiemperical and Spectroscopic study of NovelProphyrin Dyad, Int J Quantum Chem, Vol. 84, N°. 2, 259-263, 2001.
- [8] Fermegli, M.; Ferrone, M.; Lodi, A.; Priel, S.; Carbohydrate Polymers, 22, 835-545, 2001.
- [9] (<http://www.dcu.ie/nursing/arguslab/Optimize/GeometryDlg.htm>).
- [10] Nakayama, N.; Osamu, K, Journal of Molecular Structure (Theochem), 536, 213-218, 2001.
- [11] Mitsunaga, T.; Cnner, A, H.; Hill, Jr, Predicting the reactivity of Phenolic Compounds With Formaldehyde. II. Continuation of an Ab Initio Study, J of Applied Polymer Science. Vol. 86, 135-140, 2002.
- [12] Jong-In, C.; Suk-Kyum, C.; Minamino, S.; Shinkoh, N, Bull. Korean Chem. Soc, Vol. 24, No. 1, 75-80, 2003.

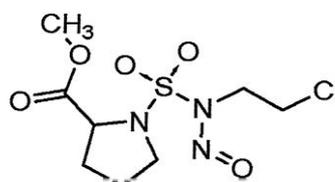
- [13] Jong-In, C.; Suk-Kyum, C.; Minamino, S.; Shinkoh, N Bull. Korean Chem. Soc, Vol. 22, No. 11, 1248-1254, 2001.
- [14] Estrada, E.; Lopez, I. p.; -Torres-Labandeira, J.; J, Molecular Modeling (MM2 and PM3) and Experimental NMR and Thermal Analysis) Studies on the Inclusion Complex of Salbutamol and β -Cyclodextrin, Org. Chem, 65, 8510-8517, 2000.
- [15] Dokhene, S, Mémoire de magister, Université de Guelma. Juin 2001.
- [16] Pose-Vilaronovo, B et al, European Journal of Pharmaceutical Sciences, 13, 325-331, 2001.
- [17] Hyperchem Release 5.0 for Windows, Reference Manual, Hypercube, Inc, Octobre 1996.
- [18] Seridi, A, Mémoire de Magister, Université de Guelma, Juin 2000.
- [19] Bonnet, P, Thèse de doctorat en science, Université d'Orléans, 23 mai 2001.
- [20] Kumar, P, V.; Maroncelli, Polar Solvation of Polyatomic Solutes: Simulation Studies in acetonitrile and methanol, J. Chem. Phys, Vol.103, N°. 8, August, 1995.
- [21] D'Sauza et coll. J. comput. Chem. 1.

Conclusion Générale

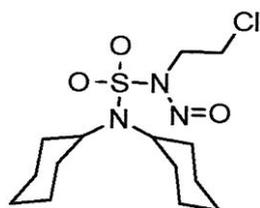
Nous avons pu dans notre travail déterminé, à l'aide de la mécanique moléculaire par l'utilisation du module « conformational search » la conformation de plus basse énergie des quatre CENS (CENS1, CENS2, CENS3, CENS4).



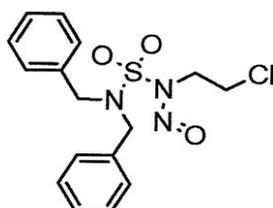
CENS1



CENS2



CENS3



CENS4

La comparaison des conformères obtenus avec la structure établit par cristallographie (RX) confirme que nos structures ne sont pas loin de la réalité.

L'étude des rotaconformères anti, syn par les méthodes semi-empiriques nous donne que la conformation anti est la plus stable. La détermination de l'état de transition par AM1 ou PM3 nous montre que sa valeur élevée par rapport aux valeurs des conformations anti, syn, le passage d'une conformation anti à syn est presque impossible.

Le faible écart énergétique entre ces deux conformères par les deux méthodes AM1 et PM3 nous a emmené à faire des calculs avec des méthodes ab-initio, une méthode plus précise dans la détermination de l'état de transition. Or les résultats de calculs nous donne des conclusions inverses où la conformation syn est plus favorable de celle de l'anti.

L'effet de solvant sur le comportement des CENSs a été étudié par la mécanique moléculaire. La comparaison des CENSs dans les différents solvant nous montre que ces composés sont stables et solubles dans le méthanol que dans l'eau.

ABREVIATION

2D: Deux dimensions
3D: Trois dimensions
MM: Mécanique Moléculaire
DM: Dynamique Moléculaire
S.E: Semi-empirique
MQ: Mécanique Quantique
MM2: Mécanique Moléculaire d'ordre 2
MM+: Mécanique Moléculaire
V.D.W: Vander Walls
DFT: Théorie de la densité fonctionnelle
HFP: Hartree-Fock périodique
HF: Hartree-Fock
PC: Pseudo du coeur
EHT: Théorie d'Huckel étendue
CENU: 2-Chloroethylnitrosourée
CENS: 2-Chloroethylnitrososulfamide
RFCNU: 2-Chloroethyl-1-ribofuranosyl-1-isopropylidène-2',3'-p-nitro-benzoate-5')-
3-nitrosourée
DMSO: Dimethylsulfoxide
PM3: Méthode paramétrisée d'ordre 3
AM1: Méthode Austin 1
UV: Ultra violet
RX: Rayon X
RMN: Résonance magnétique nucléaire
ET: Etat de transition
STO-3G: Théorie des orbitales de Slater de 3 Gaussiennes.
fs: femto seconde